

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1976 - N° 27

ANEMIE DE BIERMER DE L'ADULTE JEUNE

**Considérations étiopathogéniques
à propos d'une observation**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 27 Janvier 1976

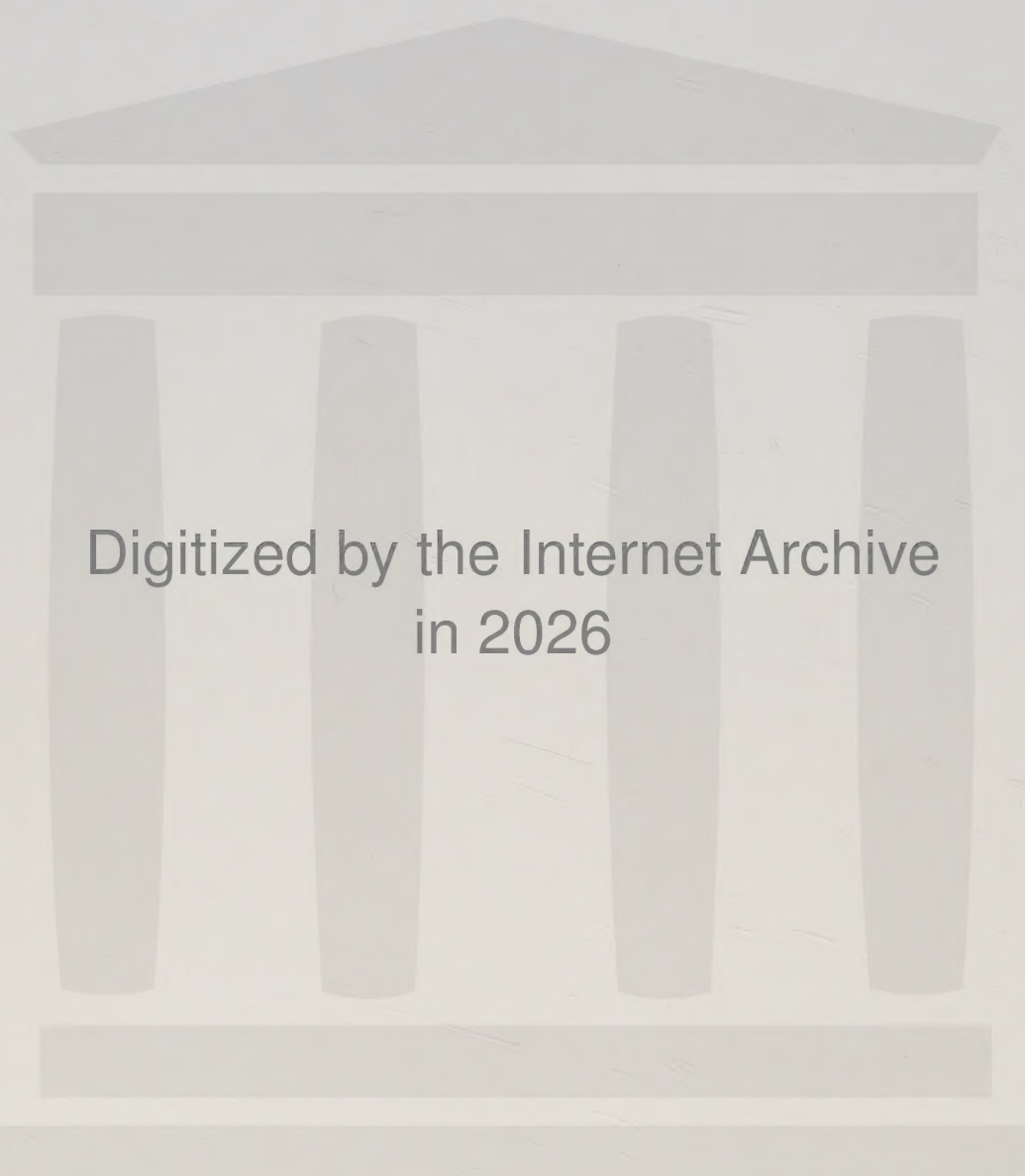
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean Pierre DUBOIS

né le 20 Janvier 1948

à SAINT-JULIEN-EN-GENEVOIS (Haute-Savoie)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554226_0009

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1976 - N° 27

ANEMIE DE BIERMER DE L'ADULTE JEUNE

**Considérations étiopathogéniques
à propos d'une observation**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 27 Janvier 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean Pierre DUBOIS

né le 20 Janvier 1948

à SAINT-JULIEN-EN-GENEVOIS (Haute-Savoie)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

MÉDECINE

U. E. R. GRANDE-BLANCHE

Année 1976 - N° 27

ANÉMIE DE BIERMER DE L'ADULTE JEUNE

Considérations étiopathogéniques
à propos d'une observation



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 27 janvier 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean Pierre DUBOIS

né le 27 janvier 1948

à SAINT-JULIEN-EN-GENEVOS (Haute-Savoie)

U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE

- Président de l'Université: Professeur D. GERMAIN
- Premier Vice-Président: Professeur R. TOURAINE
- Deuxième Vice-Président: Mr P. PONCET
- Troisième Vice-Président: Mr H. BONNET

- Secrétaire Général: Mr RAMBAUD

MEDECINE: Grange-Blanche - Directeur: Professeur D. GERMAIN
 Alexis Carrel - Directeur: Professeur C. GIROD
 Sud-Ouest - Directeur: Professeur J. ROBERT
 Lyon-Nord - Directeur: Professeur J.P. GARIN
 Directeur Honoraire: Professeur A. BERTOYE

Techniques de Réadaptation - Directeur: Docteur A. MORGON (Maître de Conférences Agrégé)

Institut Régional d'Education Physique et Sportive - Président du Conseil
d'U.E.R. : Professeur R. GUILLET
Directeur: M.A. MILLON

Mécanique - Directeur: Professeur J. MATHIEU

- 000 -

Examineurs de la Thèse:

Président: Monsieur le Professeur J. PASQUIER

Assesseurs: Monsieur le Professeur R. LAMBERT

Monsieur le Professeur Agrégé L. DESCOS

Monsieur le Professeur Agrégé P.A. BRYON

A MA FEMME

en témoignage de mon affection,

A NOTRE FILLE CHRISTELLE

qui a ensoleillé ces années d'études.

A MON GRAND-PERE

A MA GRAND'MERE

A MES PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. PASQUIER

Nous avons eu le plaisir et l'honneur de
bénéficier de son enseignement universitaire,
puis d'être son élève dans son Service Hospi-
talier. Nous devons à son talent didactique
une grande partie de nos connaissances médicales.

Qu'il veuille bien trouver dans ce travail qu'il
nous a confié l'expression de notre reconnais-
sance et de notre profond respect.

A N O S J U G E S

Monsieur le Professeur R. LAMBERT

L'enseignement de la pathologie digestive qu'il nous a donné nous a aidé dans la réalisation de ce travail. Ses publications nous ont guidé dans son élaboration. Son jugement aura pour nous une grande valeur.

Monsieur le Professeur Agrégé L. DESCOS

Il a su nous initier à la médecine clinique et cet enseignement nous a toujours été très précieux.

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger ce travail.

Monsieur le Professeur Agrégé P.A. BRYON

Bien que n'ayant jamais été son élève, il nous fait l'honneur de juger ce travail. Nous l'en remercions vivement.

A NOS MAÎTRES

Monsieur le Professeur M. LEVRAT

Monsieur le Professeur P. MONNET

Monsieur le Professeur P. MAGNIN

Monsieur le Professeur L. DURAND

A Monsieur le Professeur Agrégé B. SALLE

Monsieur le Professeur Agrégé D. DARGENT

Monsieur le Professeur Agrégé J. CIBERT

A Monsieur le Docteur ROUSSET

Monsieur le Docteur ROSENBERG

Monsieur le Docteur PHILIPPE

Monsieur le Docteur GAJA

Monsieur le Docteur WOLFF.

P L A N

INTRODUCTION

RAPPEL HISTORIQUE

NOTRE OBSERVATION

DISCUSSION DE L'OBSERVATION

INCIDENCE ET ROLE DE L'HEREDITE

ANEMIE DE BIERMER ET IMMUNITE

- Introduction
- Immunité humorale
- Immunité cellulaire
- Anémie de BIERMER et associations morbides
- Anémie de BIERMER et immunoglobulines
- Rôle des phénomènes auto-immunitaires dans la pathogénie de l'Anémie de BIERMER.
- Conclusion

EVOLUTION DE L'ANEMIE DE BIERMER ET CANCER DE L'ESTOMAC

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

A propos d'un nouveau cas de maladie de Biermer, essentiellement caractérisé par sa survenue chez un homme jeune (33 ans), il nous a paru intéressant d'étudier ces formes d'anémie de Biermer survenant précocement dans la vie, contrairement à la forme classique qui se révèle plus tardivement, habituellement dans la deuxième moitié de la vie.

La traduction clinique et la physiopathologie de cette maladie sont actuellement bien connues et sont semblables quel que soit l'âge de début. Par contre, l'étiopathogénie reste discutée, et il est possible que l'étude de ces formes à début précoce aide à sa compréhension.

A partir des données de la littérature récente, nous essayerons de mettre en évidence la fréquence, les caractères particuliers et les risques évolutifs de ces formes.

R A P P E L H I S T O R I Q U E

La première description de cette maladie est habituellement attribuée à Thomas ADDISON en 1855, sous le nom d'"anémie idiopathique", indiquant que le diagnostic était fait uniquement en éliminant les causes connues d'anémie. Quelques cas avaient néanmoins été rapportés auparavant par COMBE et ANDRAL (1823) et par MARSHALL HALL (1837).

La description complète est l'oeuvre de BIERMER en 1872, sous le nom d'"anémie pernicieuse progressive", le terme pernicleux signifiant que cette anémie était rapidement fatale.

Dès 1860, FLINT suggère que cette anémie idiopathique résulte d'un déficit de la sécrétion gastrique, ayant pour conséquence une mauvaise assimilation de la nourriture. En 1880, EHRLICH décrit la mégalocytose sanguine et la mégaloblastose médullaire. Egalement en 1880, après l'étude autopsique d'un cas, FENWICK rapporte l'existence de l'atrophie des glandes gastriques et signale que le mucus est incapable de digérer le blanc d'oeuf, mettant ainsi en évidence le déficit en pepsine. L'achlorhydrie est rapportée par CAHN et VON MERING en 1886.

Pendant les dernières années du 19ème siècle, différents auteurs précisent les symptômes cliniques et hématologiques de la maladie de Biermer. LICHTHEIM, en 1887, décrit le syndrome neuro-anémique en établissant une relation entre l'anémie et les lésions nerveuses médullaires. En 1888, HUNTER décrit la glossite. En 1889, HAYEM signale l'hyperchromie.

La période pathogénique et thérapeutique ne commence qu'en 1926, lorsque MINOT et MURPHY (Prix Nobel 1934), appliquant à l'homme les investigations initiales de WHIPPLE chez l'animal, démontrent que des quantités importantes de foie frais, administrées par voie orale, entraînent une rémission de la maladie.

CASTLE, en 1929, met en évidence le rôle de l'estomac dans la pathogénie de la maladie: il montre qu'une amélioration hématologique de l'anémie est obtenue en administrant aux biermériers du muscle de boeuf qui a préalablement incubé dans du liquide gastrique de sujets sains; mais ni le muscle, ni le suc gastrique seuls ne donnent un résultat équivalent. CASTLE conclut que le muscle de boeuf contient un "facteur extrinsèque" qui, combiné à un "facteur intrinsèque" gastrique, forme un principe anti-anémique qui est ensuite absorbé et stocké dans le foie.

L'isolement ultérieur de la vitamine B 12 (1948) comme étant le facteur indispensable à la croissance du *Lactobacillus Lactis Dorner*, puis la preuve de son efficacité thérapeutique dans l'anémie de Biermer, permirent d'identifier

cette vitamine à la fois au facteur extrinsèque et au principe anti-anémique. L'effet thérapeutique du foie observé par MINOT et MURPHY était dû à la grande richesse de cet organe en vitamine B 12.

La synthèse de la vitamine B 12 par RICKES, en 1950, puis sa production industrielle, permirent d'éviter aux malades l'absorption quotidienne de 250 g de viande de veau cru, et de la remplacer par une injection intra-musculaire mensuelle de vitamine B 12.

Les progrès réalisés ensuite dans la séparation et la purification des composants du suc gastrique permirent d'identifier le facteur intrinsèque de CASTLE à une glycoprotéine thermo-labile de poids moléculaire voisin de 55 000, élaborée chez l'homme par les cellules pariétales fundiques, indispensable à l'absorption intestinale de la vitamine B 12 après fixation dans la lumière gastrique et transport jusqu'à l'iléon.

Les travaux de SCHWARTZ et TAYLOR (1959) permettent de découvrir, chez certains Biermériens, l'existence d'auto-anticorps sériques dirigés contre le facteur intrinsèque, puis d'auto-anticorps anti-cellules pariétales.

Cette découverte est à l'origine de la théorie sur la nature auto-immunitaire de la maladie de Biermer. Quinze ans après ces travaux, cette théorie est toujours discutée aujourd'hui.

N O T R E O B S E R V A T I O N

Monsieur FE..., né en 1941, à LYON

est adressé à l'âge de 33 ans, dans le Service du Professeur J. PASQUIER (Hôpital des Charpennes - 69100 VILLEURBANNE - Dossier 2512) pour une anémie majeure associée à un subictère.

Des antécédents héréditaires de ce patient, nous retenons seulement que son père est décédé d'une leucémie aiguë. Ce malade est marié, père de deux enfants en bonne santé.

Dans ses antécédents personnels, nous notons:

- une amygdalectomie à l'âge de 10 ans et une appendicectomie à 17 ans;
- un asthme de l'enfance, ayant nécessité des cures à La Bourboule, et qui a disparu à la puberté.

Les signes fonctionnels qui ont amené ce malade à consulter son médecin sont d'apparition récente. Depuis deux à trois semaines, il se plaint d'une asthénie de plus en plus marquée, associée à une dyspnée d'effort et, depuis quelques jours, l'entourage a remarqué la pâleur et le teint jaunâtre du patient. A l'interrogatoire, ce dernier signale par ailleurs l'existence de poussées de diarrhée épisodiques, parfois associées à des crises douloureuses post-prandiales tardives, sans périodicité nette. Il n'y a jamais eu de méloena. Le malade ne présente pas de tendance particulière aux infections.

A l'examen, nous nous trouvons en présence d'un homme porteur d'une barbe et d'une chevelure abondantes, mais très "grisonnantes" malgré le jeune âge. Il existe effectivement une pâleur importante et un subictère. L'examen clinique est par ailleurs entièrement négatif: le foie et la rate ne sont pas palpés, les aires ganglionnaires sont libres; les urines ont un aspect normal; l'examen neurologique est normal. La taille est de 1,70 m, le poids de 68 kg; la tension artérielle à 10,5/6; la température rectale à 37°9 C à l'entrée; les pulsations cardiaques à 70.

Les premiers examens biologiques montrent l'existence d'une hyperbilirubinémie libre à 26 mg/l (voir tableau n° 1) et confirment l'importance de l'anémie: 1.840.000 hématies par mm³, hémocrite à 21 %, 8 g d'hémoglobine pour 100 ml.

Les autres examens du bilan initial donnent les éléments suivants:

- vitesse de sédimentation = 25 mm à la première heure;
- prothrombine: 86 %
- transaminases: SGOT = 42 u.
SGPT = 30 u.

- gamma glutamyl transpeptidase = 15 milli u/ml
- Electrophorèse des protéines sériques: "légère augmentation des α_2 globulines" (12 %);
- Cholestérol: 1,32 g/l.
- Elimination normale de la bromesulfonephtaléine (BSP).
- Calcémie: 95 mg/l
- Ionogramme sérique normal (urée = 0,46 g/l)
- Glycémie: 1,06 g/l.
- Fer sérique: 190 μ g/100 ml
- Sidérophylline: 285 μ g/100 ml
Coefficient de saturation: 67 %.
- Absence de protéinurie et de glycosurie.
- Compte d'Addis et cyto bactériologie urinaire sont normaux.
- Bilan d'hémolyse: les résistances globulaires osmotiques et mécaniques sont normales, de même que la résistance acide et les tests immunologiques et enzymatiques.
- Le myélogramme (Dr P. COEUR):

"Moelle hyperriche, comportant 50 % au moins d'érythroblastes, avec déviation très nette vers la gauche de la formule rouge, sans anomalies cytologiques. Il existe également une très nette éosinophilie de l'ordre de 15 à 20 %.

On peut remarquer qu'un certain contingent des éléments érythroblastiques présente une chromatine perlée dans les stades jeunes, et que les rares éléments rouges plus mûrs sont parfois de taille un peu grande avec des anomalies de condensation de la chromatine, et rarement des fragmentations nucléaires".

A la coloration de Perls:

"Fer extra-érythroblastique assez abondant, 70 à 80 % des érythroblastes contiennent des grains de fer, en général plusieurs et assez gros, mais on n'a vu aucune image de Sidéroblastes en anneaux (Ring-cells); il y a aussi des sidérocytes."

Au terme de ce bilan initial, le diagnostic d'hémolyse intra-médullaire par érythropoïèse inefficace est envisagé:

- l'absence de "Ring-cells" à la coloration de Perls ne permet pas de retenir

le diagnostic d'anémie sidéroblastique;

- la séparation électrophorétique des hémoglobines est normale, permettant d'éliminer la thalassémie;
- la constatation d'une macrocytose sanguine (volume globulaire moyen à $114 \mu^3$, hémoglobine corpusculaire moyenne à 42 pg - tableau 1), permet d'évoquer une carence en facteur anti-pernicieux.

Un bilan complémentaire est effectué dans ce sens:

- 1) *Le taux d'acide folique* est normal dans le sérum (6 ng/ml) et dans les hématies (227 ng/ml);
- 2) Par contre, *le taux sérique de vitamine B₁₂* est effondré à 25 pg/ml (N = 200 à 800);
- 3) *Le tubage gastrique* (Dr MINAIRE - Pavillon H bis - Hôpital Ed. Herriot LYON) montre une achlorhydrie totale résistante à la stimulation:

- Débit acide de base: 0 mEq/h

- Débit acide après stimulation par 0,42 mg de pentagastrine: 0 mEq/h.

Par ailleurs, la recherche de facteur intrinsèque dans le suc gastrique est négative.

- 4) *La fibroscopie gastro-duodénale* (Dr MARCHAT - Dr BOST - Centre d'endoscopie digestive. Pav. H bis - Hôpital Ed. Herriot):

- "Atrophie de la muqueuse gastrique au niveau du corps de l'estomac".

- La muqueuse antrale est normale.

Il n'y a pas d'ulcère ou de cicatrice ulcéreuse, comme l'existence de crises douloureuses épigastriques aurait pu le faire craindre.

- 5) *L'examen histologique* (Dr TRUCHOT - Laboratoire d'anatomie pathologique - Pavillon D - Hôpital Ed. Herriot):

- muqueuse fundique:

"lésions caractéristiques de gastrite chronique atrophique totale de la muqueuse biopsiée. Le revêtement épithélial de surface apparaît discrètement hyperplasique, avec quelques zones de métaplasie intestinale. Le fond des culs-de-sac glandulaires touche directement la muscularis mucosae qui est scléreuse. Petits infiltrats inflammatoires discrets et limités".

- muqueuse antrale:

"La muqueuse garde une structure bien conservée; il existe cependant un

début d'atrophie gastrique par sclérose intersticielle non inflammatoire partant de la muscularis mucosae et s'infiltrant vers la surface de façon discontinue. Il subsiste des glandes muqueuses encore normales, quoique en nombre un peu diminué. Le revêtement épithélial de surface reste parfaitement bien conservé".

- "muqueuse duodénale de structure normale".

- Conclusion: . "début d'atrophie antrale (forme simple, stade I);

. gastrite chronique atrophique fundique totale (hyperplasie de surface, stade I; atrophie profonde de stade III)".

6) *Les radiographies gastro-duodénales* (Dr TRAN-MINH - Hôpital de l'Antiquaille, LYON):

"La seule anomalie objective est un discret défaut d'expansion de la portion verticale de l'estomac.

Radiologiquement, l'aspect de la muqueuse est normal. Pas d'image évidente de néoplasme surajouté".

7) *Le dosage radio-immunologique de la gastrine*

(Pr LAMBERT - Pavillon H bis - Hôpital Ed. Herriot, LYON).

Ce dosage met en évidence un taux élevé de gastrine dans le sérum, supérieur à 1300 pg/ml (N = 0 à 200).

8) *Le test de SCHILLING* (Laboratoire de médecine nucléaire appliquée à l'hématologie - Pavillon E bis - Hôpital Ed. Herriot).

Il a été réalisé selon la technique de BELL (117) en utilisant deux radio-isotopes:

- le cobalt 57 marque une vitamine B₁₂ fixée au facteur intrinsèque;

- le cobalt 58 marque une vitamine B₁₂ libre.

La mesure de la radioactivité est faite sur les urines de 24 heures émises après l'absorption de la dose radioactive. Cette technique du double marquage permet la mesure simultanée du taux d'excrétion urinaire de la vitamine B₁₂ en absence et en présence de facteur intrinsèque.

Chez notre malade, les résultats (tableau n° 2) montrent que: "L'absorption de la vitamine B₁₂ libre est très diminuée et en partie corrigée en présence de facteur intrinsèque. Ce résultat est en faveur d'un déficit en facteur intrinsèque et doit faire évoquer la maladie de Biermer. Dans cette maladie, l'absorption de la B₁₂ liée au facteur intrinsèque est généralement normale,

TABLEAU n° 1 - RESULTATS HEMATOLOGIQUES

N U M E R A T I O N	Globules rouges /mm ³	Hématocrite %	VGM μ ³	Hémoglobine g/l	HCM pg	Réticulocytes %	Leucocytes /mm ³	Plaquettes /mm ³
N	4 500 000 à 5 000 000	45 %	83 à 98	15	27 à 33	0,5 à 2	4 000 à 10 000	200 000 à 350 000
P	1 840 000	21	114	8	42	1	5 100	173 000
D I V E R S	Fer séri- que μg/100 ml	Sidéro- phylline μg/100 ml	Coeffi- cient de satu- ration %	Biliru- bine libre mg/l	Biliru- bine con- juguée mg/l	Acide folique ng/ml	Vitamine B ₁₂ sérique pg/ml	Erythro- blastes %
	100 à 140	300	30	< 10	0	1) dans le sérum 3 à 21 2) dans les héma- ties 195 à 480	200 à 800	12 à 20 %
	190	285	67	26	0	1) 6 2) 227	25	> 50 %

N = résultat normal

P = résultat du patient

TABLEAU n° 2 - RESULTATS GASTRIQUES

(N = Résultat normal; P = résultat du Patient)

	CORPS		ANTRE	BULBE DUODENAL
FIBROSCOPIE	Atrophie de la muqueuse		Normal	Normal
ANATOMO-PATHOLOGIE	Gastrite chronique atrophique fundique totale		Début d'atrophie antrale	muqueuse normale
	PH		DEBIT ACIDE	DEBIT ACIDE MAXIMUM APRES STIMULATION PAR LA PENTAGASTRINE
TUBAGE GASTRIQUE	N	2	3 mEq/h	10 à 40 mEq/h
	P	> 7,5	0	0
GASTRINEMIE	SECRETION DE F.I.		TEST DE SCHILLING	
N	Base	1300 à 2600 U.FI/h	Elimination 58 CO (Vit.B12 libre)	Elimination 57 CO Elimination 58 CO
	Stimulation	2000 à 18000 U.FI/h	N 12 à 30 % P 11 à 28 %	0,8 à 1,3
P	Base	0	2,7 %	2
	Stimulation	0	5,4 %	

sauf dans certains cas où la carence en B₁₂ est très ancienne et retentit sur les cellules intestinales".

Un rapide bilan immunologique apporte les éléments suivants (tableau n° 3) :

- Dosage des immunoglobulines sériques et salivaires normal à l'exception d'une augmentation des Ig E sériques (640 ui/ml) et d'une absence d'IgG salivaires.
- Présence d'anticorps sériques anti-muqueuse gastrique à un titre supérieur ou égal à 1/10ème (Dr MONIER - Laboratoire d'Hygiène - Faculté de Médecine - LYON).
- Absence d'anti-corps sériques anti-facteur intrinsèque (Dr MINAIRE - Pavillon H bis - Hôpital Ed. Herriot).

NB = la recherche de ces anticorps dans le suc gastrique n'a pas été pratiquée.

- Présence d'anti-corps anti-muscles lisses.
- Absence d'anti-corps anti-thyroïdiens.
- Absence d'anti-corps anti-surrénaux.
- Absence d'anti-corps anti-mitochondries.
- Absence de cellules LE et d'anti-corps Australia.
- Réactions de Latex et Waaler-Rose négatives.
- Allergie tuberculinique positive.
- Dosage du complément sérique normal.

Le reste du bilan est négatif. Il n'y a pas de parasitose intestinale, et notamment pas d'oeuf de Bothriocéphale à l'examen parasitologique des selles. La réaction de Paul-Bunell-Davidsohn et la sérologie syphilitique sont normales. Différents examens sérologiques pratiqués pour tenter d'éclaircir une histoire infectieuse que le malade aurait présentée à la suite d'un voyage en Turquie sont négatifs: séro-diagnostics des fièvres typhoïdes, de la fièvre de Malte, de la distomatose, de l'Hydatidose, des rickettsioses, des listérioses et des leptospiroses. Des renseignements obtenus secondairement montreront qu'il s'agissait d'une dysenterie bacillaire à Shigella Sonnei.

Le diagnostic de maladie de BIERMER est porté chez ce patient. Une transfusion de 500 ml de sang, pratiquée avant l'introduction du traitement, permettra de constater une augmentation de la réticulocytose qui passera de 1 à 4 %.

TABLEAU n° 3 - RESULTATS IMMUNOLOGIQUES

(N = résultat normal

P = résultat du Patient)

	SERIQUES			SALIVAIRES	
		N	P	N	P
IMMUNOGLOBULINES	IgG	770 à 1510 mg/l	1050	9 à 19 mg %	0
	IgM	70 à 150 mg/l	190	0	0
	IgA	108 à 325 mg/l	215	3,8 à 27 mg %	4,5
	IgE	100 à 250 UI/ml	640		0
COMPLEMENT		Fraction C' ₃ mg/100 ml	Fraction C' ₄ mg/100 ml	C.H.50 unités	
	N	55 à 120	20 à 50	50 ± 15	
	P	64	37,6	50	
AUTO-ANTICORPS SERIQUES	Anti-corps anti-cellules pariétales				+ T ≥ 1/10e
	" anti-facteur intrinsèque				-
	" anti-thyroïdiens				-
	" anti-muscles lisses				+ T = 20
	" anti-surrénaux				-
	" anti-mitochondries				-
	" anti-nucléaires				-

La vitaminothérapie parentérale substitutive est entreprise à la dose de:

- 100 γ par jour pendant 15 jours, par voie intra-musculaire;
- puis 1000 γ par semaine pendant 2 mois,
- puis traitement d'entretien de 1000 γ par mois.

Ce traitement entraîne une correction rapide de l'anémie (tableau n° 4) avec disparition progressive de la macrocytose. Après deux mois de traitement, la numération est pratiquement normale, le malade se sent bien; les signes fonctionnels se sont totalement amendés, il a pris deux kilogs.

Ce patient est revu après un an de traitement qu'il a suivi correctement; la numération de formule est normale; des radiographies gastro-duodénales pratiquées dans le cadre de la surveillance gastrique ne montrent pas de lésions, tout au plus faut-il noter que la muqueuse gastrique a un "aspect un peu lisse, les plis muqueux paraissant nettement moins nombreux qu'à l'accoutumée".

	Avant traitement	Après 1 mois de traitement	Après 2 mois de traitement	Après 1 an de traitement
Hématies /mm3	1.840.000	4.430.000	4.900.000	5.200.000
Hématocrite %	21	43	45	46
VGM μ^3	114	97	91	89
Hémoglobine g/l	8	13,8	15,2	15,6
HCM pg	42	31	31	30
S E L E C T I O N	Nombre/mm3	5.800	6.100	10.100
	Neutrophiles %	71	64	63
	Eosinophiles %	2	4	2
	Basophiles %	0	0	0
	Lymphocytes %	25	24	28
	Monocytes %	2	10	6
Plaquettes /mm3	173.000	225.000	200.000	-

TABEAU n° 4 - EVOLUTION HEMATOLOGIQUE PERIPHERIQUE
SOUS TRAITEMENT SUBSTITUTIF

DISCUSSION DE L'OBSERVATION

Le diagnostic retenu chez ce patient est celui d'anémie de Biermer. Néanmoins, le jeune âge du malade représente un trait suffisamment atypique et surprenant pour que ce diagnostic soit discuté, afin d'éliminer toute autre étiologie possible.

I - ARGUMENTS POSITIFS : *il s'agit probablement d'une maladie de Biermer.*

Le diagnostic d'anémie de Biermer se fonde sur les éléments suivants:

- existence d'une anémie macrocytaire avec signes d'érythropoïèse inefficace (hyperbilirubinémie libre - Réticulocytose basse);
- taux sérique de vitamine B₁₂ effondré;
- achlorhydrie gastrique résistante à la stimulation;
- sécrétion nulle de facteur intrinsèque;
- atrophie gastrique fundique à l'endoscopie, confirmée par l'étude histologique de la muqueuse, la muqueuse antrale étant normale macroscopiquement et sub-normale microscopiquement;
- défaut d'absorption de la vitamine B₁₂, en partie corrigée en présence de facteur intrinsèque au test de Schilling;
- efficacité de la thérapeutique substitutive, puisque les signes hématologiques périphériques ont totalement régressé après deux mois de traitement.

Un signe important manque à ce tableau: la mégalo-blastose médullaire. Le myélogramme montre néanmoins quelques signes moins typiques mais évocateurs de la carence en facteur anti-pernicieux: moelle riche avec érythroblastose importante (50 % des éléments), déviation vers les formes jeunes, et quelques signes d'asynchronisme nucléo-cytoplasmique de la lignée rouge.

Le taux normal de l'acide folique permet d'éliminer une carence folique associée. L'absence d'oeufs caractéristiques du *Toenia bothriocéphale* dans les selles permet de rejeter l'autre étiologie classique de la carence en vitamine B₁₂: l'infestation parasitaire par *Diphyllobothrium Latum*.

Ce malade présente donc une anémie pernicieuse par carence en vitamine B₁₂ associée à des signes qui caractérisent habituellement l'anémie de Biermer:

atrophie gastrique avec achlorhydrie histamino résistante et défaut de sécrétion du facteur intrinsèque. Mais l'âge atypique de ce patient doit faire discuter les autres formes possibles d'anémie pernicieuse avant d'admettre définitivement le diagnostic de maladie de BIERMER.

II - NE S'AGIT-IL PAS D'UNE AUTRE FORME D'ANEMIE PERNICIEUSE?

La survenue d'une anémie pernicieuse à un âge précoce de la vie fait douter du diagnostic d'anémie de Biermer, car il s'agit d'une affection habituellement rencontrée chez l'adulte âgé, après 50 ans. Cette découverte fait envisager les autres formes d'anémie pernicieuse qui ont été décrites chez des sujets jeunes, notamment chez les enfants et les adolescents.

LES ANEMIES PERNICIEUSES DE L'ENFANCE

=====

Ces formes sont exceptionnelles. Les signes cliniques et biologiques sont semblables à ceux de l'adulte. Au cours de ces dernières années, le cadre de l'anémie pernicieuse (A.P.) de l'enfant a été démembré car l'origine de la carence vitaminique est variable selon les cas. La nouvelle classification se base sur l'absence ou l'existence des caractères suivants:

- atrophie de la muqueuse gastrique avec achlorhydrie de base et sous stimulation;
- sécrétion de facteur intrinsèque (F.I.) par la muqueuse gastrique;
- efficacité du F.I. sur l'absorption de la vitamine B₁₂ (mesurée par le test de SCHILLING en présence de F.I.).

A - *LE SYNDROME D'IMERSLUND-NAJMAN-GRASBECK OU MALABSORPTION INTESTINALE ELECTIVE DE LA VITAMINE B₁₂*

Ce syndrome ne s'intègre pas dans le cadre de l'A.B. car il s'agit d'une anomalie de l'absorption intestinale et non pas d'une anomalie de la sécrétion gastrique. 24 cas ont été rapportés à notre connaissance.

1 - Physio-pathologie

Le liquide gastrique contient en quantité normale acide chlorhydrique, pepsine et F.I. La muqueuse gastrique n'est donc pas altérée. La malabsorption vitaminique n'est pas corrigée par l'addition de F.I. exogène.

Il s'agit d'une maladie de l'iléon: les cellules de la muqueuse iléale sont incapables de fixer le couple Vit. B₁₂-FI et d'absorber la vit. B₁₂. Il

n'existe pas d'autre malabsorption. Les examens histologiques de la muqueuse iléale sont normaux. L'apport de suc intestinal de sujet normal n'améliore pas l'absorption, sauf dans quelques cas décrits par COLLE.

2 - Particularités cliniques

L'anémie se révèle généralement entre 7 mois et 2 ans. Il s'y associe une protéinurie constante, persistante dans l'intervalle des poussées anémiques à la différence de la protéinurie banale que l'on peut trouver dans l'A.B. Cette protéinurie est modérée; elle est essentiellement constituée d'albumine; les fonctions rénales sont normales.

IMERSLUND a signalé une fréquence accrue d'anomalies congénitales des voies urinaires, principalement des duplications urétérales.

L'évolution est encore mal connue. BESANCON pense que la maladie est spontanément curable vers 20 à 30 ans (9). CHANARIN dit qu'un traitement vitaminique à vie est indispensable (20).

3 - Etiologie

Le caractère héréditaire de cette affection est indiscuté car les trois quarts des cas sont décrits chez des frères et soeurs ou chez les membres d'une même famille (20). La transmission est autosomique récessive, la distribution raciale est variable.

La coexistence de la malabsorption élective de la vitamine B₁₂ et de l'albuminurie permet de se demander si ces deux anomalies ne relèvent pas d'un même trouble enzymatique d'origine génétique, portant à la fois sur la traversée de la vitamine B₁₂ au niveau de la muqueuse intestinale et sur la filtration glomérulaire ou la réabsorption tubulaire de l'albumine.

Dans le syndrome de COLLE, qui est une maladie d'Imerslund où la malabsorption est corrigée par l'apport de suc intestinal de sujet normal, on envisage qu'il existe un déficit en un facteur de libération, de nature probablement enzymatique, chargé de scinder le complexe Vit. B₁₂-FI et de libérer la vitamine dans le courant circulatoire (SUTY -120).

B - ANEMIE PERNICIEUSE PAR SECRETION D'UN F.I. INACTIF

Un seul cas a été rapporté à notre connaissance. Il s'agit de celui de KATZ et Coll., qui décrivent une A.P. survenant chez un garçon de 13 ans (68): la sécrétion acide est normale, ainsi que la biopsie gastrique. Il n'y a pas de malabsorption intestinale autre que celle de la vit. B₁₂; cette dernière est corrigée par l'apport de suc gastrique humain; par contre, le suc gastrique de l'enfant ne corrige pas la malabsorption chez un sujet gastrectomisé total, bien qu'il contienne du F.I. en quantité normale. Ce F.I. a une

affinité normale pour la vit. B₁₂, mais à l'examen chromatographique il semble différent du FI normal. Il n'y a pas d'anti-corps anti-FI.

Les parents de cet enfant sont cousins germains et cette consanguinité suggère qu'il existe une anomalie de synthèse du FI, d'origine génétique et liée à un gène récessif. Le fait que la carence vitaminique ne s'est révélée cliniquement qu'à 13 ans est inexpliqué.

Cette affection paraît très voisine du syndrome de COLLE décrit précédemment; on peut concevoir que le suc intestinal corrige la maladie de COLLE, parce qu'il contient un F.I. normal. Nous ne savons pas si les patients de COLLE ont été étudiés au niveau de l'activité de leur F.I.

C - LE DEFICIT ISOLE CONGENITAL EN F.I.

1 - Physio-pathologie

Le liquide gastrique contient en quantités normales acide chlorhydrique et pepsine, mais la sécrétion de F.I. est nulle. La malabsorption vitaminique est corrigée par l'apport de F.I. L'aspect histologique de la muqueuse gastrique est normal, car il n'y a pas d'atrophie, sauf parfois au cours des poussées anémiques, cette atrophie étant réversible par le traitement vitaminique. Il n'y a pas de protéinurie en dehors des poussées anémiques. Il n'y a pas d'anti-corps anti-FI.

2 - Etiologie

38 cas ont été rapportés dans la littérature. Dans 34 de ces cas, l'anémie a été découverte entre le 4ème et le 28ème mois de vie, ce qui correspond au délai d'épuisement des réserves de Vit. B₁₂ accumulées pendant la gestation.

La transmission génétique de cette maladie semble faire peu de doute. En effet, au moins à six reprises, le déficit en FI est reconnu chez 2 ou 3 enfants de la même fratrie. Dans 7 cas, les sujets atteints sont nés d'une union consanguine: entre cousins au 1er ou au 2ème degré, entre oncle et nièce, entre frère et soeur dans le cas décrit récemment par LE PRISE et ZITOUN (78).

Les deux sexes sont également atteints, ce qui est en faveur d'une transmission autosomique récessive de la tare. Les parents sont habituellement sains; aucune étude précise n'a été faite afin de montrer s'il existait des caractères particuliers aux sujets hétérozygotes, et notamment s'ils sécrétaient le F.I. en quantité normale.

3 - Formes cliniques particulières

a) Il faut faire une place à part, dans cette étude, pour 4 cas qui se caractérisent par l'âge tardif de survenue de l'anémie:

- le cas de REISNER et coll. chez une fillette de 8 ans;
- le cas de HARRIS-JONES et coll. chez une jeune fille de 15 ans;
- le cas de LAMPKIN et coll. chez un garçon de 13 ans (75);
- le cas de LE PRISE et coll. chez un garçon de 17 ans (78).

Dans ces cas, un défaut de production du F.I. survenant dès la naissance ne peut être retenu, car les réserves acquises pendant la gestation ne peuvent couvrir les besoins en vit. B₁₂ pendant plusieurs années.

Plusieurs hypothèses peuvent être émises:

- la sécrétion de FI, normale pendant les premières années, se tarit secondairement;
- la sécrétion de FI est d'emblée diminuée, mais reste suffisante pour assurer une certaine absorption de vit. B₁₂. L'augmentation des besoins et l'aggravation progressive du déficit peuvent expliquer la carence secondaire.

A l'appui de cette deuxième hypothèse on peut citer le cas de HARRIS-JONES où le test de SCHILLING se normalise partiellement après injection de carbamylcholine, qui est un agent cholinergique de la sécrétion de F.I. Ce résultat prouve qu'une très faible production de FI persistait.

Cette modification dans l'expression de la maladie peut être en rapport avec une variation de la pénétrance du gène transmettant la tare.

b) Au cours de cette affection, les anti-corps anti-FI et anti-cellules pariétales sont absents. Une seule exception est représentée par le cas décrit par BATTIN et Coll. (6).

Il s'agit d'un enfant de 28 mois qui présentait:

- une sécrétion nulle de FI
- une sécrétion normale d'acide chlorhydrique
- l'absence de tout syndrome de malabsorption
- la présence d'anti-corps anti-muqueuse gastrique
- une infiltration histio-lymphocytaire modérée de la muqueuse gastrique.

Par ces deux derniers caractères, ce cas se rapproche des maladies de Biermer infantiles de type adulte.

D - L'ANEMIE PERNICIEUSE JUVENILE VRAIE

Elle seule mérite le nom d'anémie de BIERMER, car le tableau observé est superposable à celui de l'adulte.

1 - Physio-pathologie

Le bilan met en évidence chez ces enfants:

- une atrophie de la muqueuse gastrique fundique, avec achlorhydrie histamino-résistante,
- une sécrétion de FI nulle,
- la correction au moins partielle de la malabsorption par l'apport de FI

2 - Particularités cliniques

Cette forme d'A.P. se caractérise de la précédente par le fait qu'elle survient pendant la seconde enfance et particulièrement durant la deuxième décade de la vie. Sa fréquence n'a pas été estimée, mais elle est certainement voisine de celle du déficit isolé en F.I., et peut-être même inférieure.

Par rapport à la forme de l'adulte, l'A.B. juvénile se distingue par quelques caractères:

- a) La présence presque constante d'anticorps anti-FI sériques, alors que les A.C. anti-cellules pariétales sont peu fréquents.

Nous verrons que chez l'adulte ce rapport est inversé: les anti-corps anti-cellules pariétales sont présents dans 90 % des cas et les anti-corps anti-FI sériques dans environ 60 % des cas.

- b) La fréquence de l'association avec une maladie du groupe des endocrinopathies auto-immunes:

- hypoparathyroïdie idiopathique,
- hypothyroïdie,
- thyroïdite de HASHIMOTO,
- maladie d'ADDISON idiopathique.

La majorité de ces enfants sont de sexe féminin. Dans la plupart des cas le trouble endocrinien est découvert avant l'A.B. CHANARIN (20) note également que la fréquence des désordres endocriniens est également élevée dans les familles de ces enfants.

3 - Rapports avec la forme précédente

Une filiation entre l'A.P. par déficit isolé en F.I. et l'A.B. juvénile a été envisagée. En fait, les rapports pouvant exister entre ces deux types restent hypothétiques.

L'A.B. est une maladie lésionnelle caractérisée par l'atrophie généralisée et irréversible des glandes de la muqueuse fundique; par contre, l'absence de sécrétion du F.I. est une maladie fonctionnelle résultant probablement d'une anomalie enzymatique dans une muqueuse fundique par ailleurs histologiquement normale en dehors des poussées anémiques.

Il a été montré que le déficit vitaminique peut en lui-même être responsable d'une malabsorption intestinale par atrophie jéjunale partielle (PÉNA, 98), ainsi que d'une atrophie gastrique. Ces lésions disparaissent sous l'influence du traitement substitutif et sont interprétées comme étant la conséquence du fait que les cellules des muqueuses gastrique et intestinale, comme les cellules hématopoïétiques, se divisent beaucoup et nécessitent donc des quantités importantes de facteurs anti-pernicieux pour assurer leur développement normal.

Il est alors envisageable de penser que le déficit prolongé en vit. B₁₂ peut entraîner une atrophie progressivement irréversible de la muqueuse gastrique, et que le déficit isolé en facteur intrinsèque n'est que la première étape des troubles qui aboutissent au tableau complet de l'A.B. Effectivement, un cas a été décrit où l'évolution s'est faite vers une A.B. typique.

Mais d'autres faits plaident contre cette hypothèse:

- trois patients revus après 5, 11 et 29 ans d'évolution ne montrent aucune atrophie gastrique (CASTLE - 17). Mais nous supposons que ces malades étaient traités et qu'ils n'étaient donc plus carencés en vit. B₁₂.
- Si ces deux affections n'étaient que deux degrés dans l'évolution d'une même maladie, les répartitions raciales et géographiques devraient être identiques ce qui n'est pas le cas. L'origine raciale des enfants atteints de déficit isolé en FI est en effet très variable.
- Il n'y a pas de relation de type héréditaire entre ces deux affections: un seul cas a été décrit où le père d'un enfant atteint de déficit isolé en F.I. a présenté une A.B. typique à l'âge de 53 ans. Par contre, aucun cas de déficit isolé en F.I. n'a été décrit chez des enfants nés de parents atteints tous deux d'A.B. (16 cas rapportés dans la littérature + 20).

III - CONCLUSION

La découverte d'une A.P. chez un enfant ou un adolescent doit faire envisager trois diagnostics:

- 1/ La malabsorption intestinale congénitale élective de la vit. B₁₂ s'il s'agit d'un nourrisson.

- 2/ Le déficit isolé en F.I. s'il s'agit également d'un nourrisson. Cette forme est habituellement congénitale et caractérisée par une absence spécifique de la sécrétion de F.I., avec muqueuse et acidité gastriques normales.

Quelques cas exceptionnels ont néanmoins été décrits chez le grand enfant et l'adolescent.

- 3/ La maladie de Biermer juvénile, qui est une anémie pernicieuse acquise survenant chez l'enfant d'âge scolaire, caractérisée par l'achlorhydrie, l'atrophie gastrique et l'absence de sécrétion du F.I.

Seul le troisième diagnostic est envisageable chez notre malade, puisqu'il est atteint d'une gastrite atrophique totale certainement primitive. Si cette atrophie était secondaire à une carence vitaminique par déficit isolé en F.I. on peut supposer que l'intensité des lésions serait plus minime, et qu'il existerait des signes au niveau des autres muqueuses digestives, ce qui n'est pas le cas. Enfin, l'âge de ce patient (33 ans) rendrait cette observation tout à fait unique, puisque le déficit isolé en F.I. n'a jamais été mis en évidence au-delà de l'âge de 17 ans. Cette hypothèse pourra être définitivement écartée si l'atrophie persiste après quelques mois de traitement (ce qui semble être le cas sur les clichés radiologiques de contrôle après un an de traitement).

Notre malade, malgré son jeune âge, est donc bien atteint d'une anémie de Biermer authentique, maladie qu'il faut définir pour la différencier des autres formes de l'A.P. comme étant une anémie macrocytaire et mégaloblastique, secondaire à une malabsorption de la vitamine B₁₂ par déficit de la sécrétion du F.I. avec achlorhydrie histamino-résistante et atrophie de la muqueuse gastrique fundique irréversible.

TABLEAU n° 5 - CARACTERISTIQUES DES PRINCIPALES FORMES D'AP DE L'ENFANCE

	Atrophie gastrique + Achlorhydrie	Sécrétion de F.I.	TEST DE SCHILLING		ANTI-CORPS		AGE DE DIAGNOSTIC	NOMBRE DE CAS DECEDES	PARTICULARITES CLINIQUES
			simple	en présence de F.I.	anti-cellules pariétales	anti-FI			
Syndrome d'IMERSLUND	-	+	-	-	-	-	Nourrisson	24	Protéinurie
F.I. inactif	-	+	-	+	-	-		1	
Déficit isolé en FI	-	-	-	+	-	-	Nourrisson (âge scolaire exceptionnellement)	38	
Anémie de BIERMER juvénile	++	-	-	+	+ -	+	Age scolaire	? < 40	-prépondérance féminine - Association à des maladies auto- immunes

I N C I D E N C E E T

R O L E D E L ' H E R E D I T E

L'anémie de BIERMER (A.B.) est la forme la plus fréquente de déficit en vitamine B₁₂ en Europe et en Amérique du Nord. Elle représenterait en France environ 80 % des anémies mégalo-blastiques (79 - 99). Nous envisagerons successivement l'incidence de la maladie dans la population générale, puis l'influence de l'âge, du sexe, de la race et le rôle de l'hérédité.

I - INCIDENCE DE LA MALADIE DE BIERMER DANS LA POPULATION GENERALE

Elle est difficile à fixer, car elle subit de grandes variations géographiques liées, comme nous le verrons, au facteur racial. Dans les populations à haut risque, c'est-à-dire essentiellement l'Europe du Nord, elle est estimée:

- à 0,13 % par WINTROBE (131),
- entre 0,10 et 0,13 % par CHANARIN (20).

Aux U.S.A., l'A.B. serait à l'origine de 0,2 % des hospitalisations (124).

En France, dans une enquête récente de DUPOIRIEUX (33), on retient que parmi 20.000 hospitalisations, il existe 800 cas d'anémie grave (hémoglobine inférieure à 10 g/l et/ou hématies inférieures à 3.000.000 par mm³), et parmi ces cas, six A.B., soit une fréquence de:

- 0,75 % des cas d'anémie grave;
- 0,03 % des hospitalisations, c'est-à-dire sept fois moins qu'aux U.S.A.

II - INFLUENCE DE L'AGE

L'A.B. est classiquement une maladie survenant dans la deuxième partie de la vie, et dont la fréquence augmente avec l'âge.

1 - La moyenne d'âge

Elle est estimée à:

- 60,5 ans par WINTROBE (131) et CHANARIN (20),
- 62 ans par CREYSSEL-BELLEMIN (24) dans une étude faite à LYON en 1963 et

portant sur 147 cas d'A.B., les âges extrêmes étant dans cette série de 27 et 85 ans.

CHANARIN fait remarquer que si, aujourd'hui, le pic d'incidence se situe au voisinage de 60 ans, il était beaucoup plus précoce au début du siècle, se situant entre 40 et 50 ans. Ce changement n'est pas expliqué: on peut évoquer le fait que la diminution de la mortalité dans la classe d'âge 50-70 ans permet à l'anémie de se révéler plus fréquemment.

2 - Chez le sujet jeune, de moins de 40 ans, l'A.B. est donc peu fréquente.

Elle est estimée à (tableau n° 6):

- 11 % des cas par CHANARIN (20),
- 9,1 % par WINTROBE (131),
- 8,2 % par CREYSSEL-BELLEMIN (24),
- 3,2 % par MOSBECH dans sa série de 1952, et seulement 0,18 % dans sa série de 1968 (chiffres cités par CHANARIN).

La maladie de BIERMER est donc rare avant 40 ans, elle est exceptionnelle avant 30 ans, car cela ne concernerait que 2,6 % des cas (20).

III - INFLUENCE DU SEXE

Classiquement, il existe une prépondérance féminine parmi les biermériens. Ce caractère est discuté, car dans certaines séries il existe au contraire une prépondérance masculine (tableau 6).

En fait, des études plus précises (24) montrent que la prépondérance féminine est certaine, mais seulement dans les classes d'âge les plus jeunes jusqu'à la période de la ménopause. Après 50 ans, la répartition entre les sexes est sensiblement équivalente (CREYSSEL-BELLEMIN).

Il faut également noter que la proportion des biermériens de sexe féminin semble augmenter; le rapport Femmes/Hommes était:

- dans les séries de MOSBECH (20) de:
 - . 10/7 en 1952
 - . 10/4,4 en 1968
- dans la série de CHANARIN (20):
 - . 10/6,6 durant la période 1925-1934
 - . 10/5,9 - - - 1935-1944
 - . 10/5,2 - - - 1945-1954
 - . 10/4,2 - - - 1955-1964.

AUTEURS	NOMBRE DE CAS	REPARTITION DES SEXES			RAPPORT F/H	NOMBRE DE CAS AVANT 40 ANS	REPARTITION DES SEXE AVANT 40 ANS			RAPPORT F/H
WINTROBE 1940	296	F	125	42,3 %	10/13,7	27	F	17	63 %	10/5,8
		H	171	57,7 %			H	10	37 %	
MOSBECH 1952	2354	F	1377	58,5 %	10/7	74	F	47	63,5 %	10/5,7
		H	977	41,5 %			H	27	36,5 %	
MOSBECH 1968	6001	F	4168	69,5 %	10/4,4	11	F	8	72,8 %	10/3,7
		H	1833	30,5 %			H	3	27,2 %	
CREYSEL- BELLEMIN 1963 LYON	147	F	83	56,5 %	10/7,7	12	F	7	58,3 %	10/7,2
		H	64	43,5 %			H	5	41,7 %	

TABEAU n° 6 - INCIDENCE DE L'ANEMIE DE BIERMER EN FONCTION DU SEXE ET DE L'AGE

IV - VARIATIONS GEOGRAPHIQUES ET INFLUENCE DU FACTEUR RACIAL

Ce facteur a un rôle indiscutable et bien connu. La fréquence de l'A.B. est, en effet, beaucoup plus grande dans les populations de l'Europe du Nord (Suède - Danemark - Grande-Bretagne...) et dans les pays peuplés par des émigrants de ces régions (U.S.A. - Canada - Australie - Nouvelle Zélande...).

Une importante étude réalisée aux U.S.A. par FRIEDLANDER en 1934 (20 - 131) a montré que la fréquence de l'A.B. parmi les malades d'une même race hospitalisés était de:

- 1,2 % pour les Suédois et les Danois,
- 1,1 % pour les Canadiens,
- 0,9 % pour les Anglais,
- 0,8 % pour les Irlandais,
- 0,7 % pour les Américains blancs,
- 0,2 % pour les Italiens,
- 0,1 % pour les Américains noirs,
- 0 % pour les Grecs.

La différence entre les Américains noirs et les Américains blancs est à remarquer, puisque le rapport est de 1 sur 7. Dans la série rapportée par WINTROBE ce rapport est de 1 sur 3.

A l'intérieur d'un même pays il existe également des variations entre les régions. Ainsi, en Grande-Bretagne, CHANARIN note une incidence de:

- 0,12 % en Angleterre,
- 0,15 % au Pays de Galles,
- 0,18 % en Ecosse.

De telles variations dans la fréquence de l'A.B. en fonction de facteurs ethniques doivent faire envisager l'intervention, d'une part de l'environnement et des habitudes de vie, d'autre part de l'hérédité, dans la pathogénie de la maladie.

V - ROLE DE L'HEREDITE

La prédisposition héréditaire et le caractère parfois familial de l'A.B. sont des notions de connaissance ancienne. Mais, s'il est clair que la forme

congénitale par déficit isolé en facteur intrinsèque, se transmet génétiquement, probablement par un gène récessif autosomique, la transmission possible de la forme de l'adulte reste très imprécise.

1 - Etude de la littérature

A - *Fréquence de l'incidence familiale*

- la fréquence avec laquelle on trouve des antécédents familiaux d'A.B. chez les sujets atteints de cette maladie varie suivant les études de 3 à 30 %. Après revue de la littérature, CHANARIN (20) retient 286 cas sur 2246, soit une fréquence de 12,7 %;
- l'incidence de la maladie dans les familles de biermériens est estimée à 2,5 % par MOSBECH (cité par CHANARIN -20). L'A.B. serait donc environ vingt fois plus fréquente dans les familles de biermériens que dans la population générale danoise.
- CREYSSEL-BELLEMIN (24) a pu étudier 232 parents au premier degré de sa série de 147 malades: elle trouve 3 cas d'A.B., soit une incidence de 1,3 %. Ce chiffre est comparable au précédent, compte tenu du fait que l'A.B. est moins fréquente en France qu'au Danemark.

B - *L'A.B. chez les jumeaux*

A notre connaissance, 19 cas d'AB survenant chez les deux sujets d'un couple de jumeaux ont été rapportés dans la littérature.

Dans la plupart des cas, le diagnostic est porté simultanément chez les deux jumeaux, car la découverte d'une anémie pernicieuse chez l'un fait entreprendre des investigations chez l'autre. Cependant, dans quelques cas, la maladie n'apparaît que plusieurs années plus tard chez le deuxième jumeau.

Dans trois autres cas, l'A.B. n'a été reconnue que chez un seul sujet du couple (131). Deux fois néanmoins le sujet non atteint présentait une achlorhydrie. Dans le troisième cas, rapporté par BALCERZAK (cité par CHANARIN - 20), le couple de jumeaux étant monozygote, le sujet indemne avait une sécrétion gastrique tout à fait normale.

C - *Etude de la descendance de deux conjoints atteints d'A.B.*

Il s'agit d'une éventualité rare, puisque seulement 16 cas ont été rapportés (20). Parmi 36 descendants, l'A.B. a été reconnue 5 fois, et seulement dans 4 familles. Dans les douze autres familles, la descendance était indemne.

D - Caractéristiques des familles de biermériens

a) la sécrétion gastrique

Dans une étude, l'achlorhydrie a été retrouvée chez 27 % des sujets étudiés (131). Ce chiffre ne montre pas une augmentation très significative par rapport à celui de la population générale.

b) la muqueuse gastrique

Il existerait selon plusieurs auteurs une augmentation de l'incidence de l'atrophie gastrique, mais nous n'avons pas trouvé de chiffres la précisant.

c) l'absorption de la vitamine B₁₂

8 % de ces patients auraient une absorption, mesurée par le test de Schilling, diminuée, et un taux sérique de vitamine B₁₂ bas (20).

d) les auto-anticorps

- . les anticorps anti-cellules pariétales sont retrouvés dans (tableau n°7):
 - 36 % des cas par CHANARIN (20)
 - 24 % des cas par WINTROBE (131), qui note en plus une différence significative entre les sexes:
 - + 30 % des femmes ont des anticorps
 - + 18 % des hommes
- . les anticorps anti-facteur intrinsèque sont retrouvés dans:
 - 6 % des cas par WINTROBE
 - 2,3 % des cas par WANGEL (cité par CHANARIN -20).

Notons que ce chiffre correspond à la fréquence de l'A.B. dans les familles de biermériens estimée par MOSBECH.

. les anticorps anti-thyroïdiens

Comme chez les biermériens, ces anticorps seraient retrouvés dans leur famille avec une fréquence élevée, de l'ordre de 50 %.

e) Etude comparative

WHITTINGHAM (129) a réalisé une étude comparative des familles de 13 biermériens et de 13 sujets atteints de gastrite chronique atrophique

simple. Il a constaté que dans les familles de biermériens il existait:

- une augmentation très significative des sujets atteints, soit d'une A.B., soit de l'une des maladies connues pour leur fréquente association à l'A.B.: diabète, vitiligo, maladie d'Addison...
- une augmentation également très significative des anti-corps dirigés contre les cellules pariétales gastriques et les cellules thyroïdiennes. La fréquence des autres anticorps ne montre pas de différence significative (les A.C. anti-facteur intrinsèque n'ont été retrouvés que chez un patient qui présentait une A.B. typique);
- une augmentation significative de la mortalité chez les frères des biermériens par rapport, d'une part aux frères des sujets atteints de gastrite chronique, et d'autre part aux témoins de sexe masculin. Aucune cause à cette mortalité prématurée n'est mise en évidence;
- une augmentation significative des sujets atteints d'affections allergiques variées: rhume des foins, réactions allergiques à divers antigènes...
- une augmentation du nombre des interventions chirurgicales, la différence portant essentiellement sur les amygdalectomies et accessoirement sur les appendicectomies.

Notons à ce propos, sans pouvoir le commenter, que le malade dont l'observation est présentée au début de cette étude a des antécédents d'asthme, une éosinophilie sanguine et médullaire, une augmentation des IgE sériques, et qu'il a subi pendant l'enfance une amygdalectomie et une appendicectomie.

E - Autres caractères "héréditaires" de l'A.B.

a) les groupes sanguins

L'analyse des groupes sanguins ABO a montré qu'il existait une association entre l'A.B. et le groupe A :

- le pourcentage du groupe A est de 44,9 % chez les biermériens, contre 40,3 % chez les témoins (CHANARIN - 20);
- dans la série de CREYSEL-BELLEMIN (24), le pourcentage du groupe A est de 51,5 %, alors que la moyenne est de 46 % pour l'ensemble des groupages effectués par le Centre de transfusion sanguine de LYON. Mais cette étude ne porte que sur 72 cas et n'est pas statistiquement significative.

b) les groupes tissulaires

Ces dernières années, certains groupes tissulaires d'histocompatibilité du système HLA ont été décrits comme fréquemment associés à des maladies pour lesquelles on évoque une origine auto-immunitaire (26 - 112): myasthénie, anémie hémolytique à auto-anticorps, maladie d'Addison idiopathique, maladie de Basedow, diabète juvénile... Nous verrons que ces affections

sont également assez souvent associées à l'A.B., mais aucune étude n'a été publiée sur la fréquence des différents groupes HLA chez les biermériens.

c) l'habitus particulier du biermérien

Les malades atteints d'A.B. sont souvent des sujets "de constitution vigoureuse et massive" (ADDISON), assez petits, les yeux bleus ou clairs, et dont les cheveux blanchissent prématurément. Une étude de CALLENDER (cité par CHANARIN - 20) a confirmé la haute incidence des yeux clairs. Une étude récente de DAWSON (27), portant sur 121 cas comparés à 200 témoins, a montré que le blanchissement des cheveux était, en effet, plus précoce chez les biermériens jusqu'à 60 ans, mais qu'après cet âge il n'y avait plus de différence avec les témoins.

2 - Discussion et hypothèses

La transmission héréditaire de la maladie de Biermer semble possible en raison des arguments suivants dans les familles de biermériens:

- l'incidence de la maladie est 20 fois plus forte que la normale,
- la fréquence des anti-corps anti-cellules pariétales est environ 5 fois plus grande,
- la gastrite, l'atrophie gastrique et l'achlorhydrie paraissent plus fréquentes.

Mais, à l'encontre de cette hypothèse, on peut opposer d'autres arguments:

- les cas d'A.B. surviennent très souvent de façon tout à fait sporadique, sans qu'il n'y ait aucun caractère familial;
- le cas décrit par BALCERZAK (20), où la maladie n'est reconnue que chez un seul sujet d'un couple de jumeaux identiques, est un argument important, bien que cette observation soit unique.

Face à ces arguments discordants, il a été suggéré que l'A.B. peut exister sous deux formes: une forme "héritée" et une forme "acquise".

A - L'enquête de HIPPE et JENSEN (61)

Ces auteurs ont étudié 56 cas d'A.B. qu'ils ont essayé de répartir dans chacune des deux catégories:

- dans le groupe des formes "héréditaires" ils ont inclus tous les patients ayant des antécédents familiaux d'AB, ainsi que ceux ayant des antécédents personnels ou familiaux d'une des affections connues pour leur fréquente association à l'A.B. 29 sujets (20 femmes et 9 hommes) ont été classés dans ce groupe;

- dans le groupe des formes "non héréditaires" ont été inclus 27 sujets (18 femmes et 9 hommes) qui ne présentaient aucun "facteur prédisposant".

L'étude comparative de ces deux séries a dégagé quelques caractères intéressants:

a) l'âge moyen de diagnostic:

- dans la forme non héréditaire, il est de 66 ans:

- . 66 ans pour les femmes
- . 65 ans pour les hommes;

- dans la forme héréditaire, il est de 51 ans, soit une différence de 15 ans très significative. En fonction du sexe, la différence est surtout marquée chez les femmes, puisque l'âge moyen de diagnostic est de:

- . 49 ans pour les femmes, soit une différence de 17 ans
- . 57 ans pour les hommes, soit une différence de 8 ans.

b) Les auto-anticorps

- les deux groupes montrent la même fréquence d'AC anti-cellules pariétales, indépendamment du sexe,
- les AC anti-FI sont significativement plus élevés chez les sujets de sexe féminin de la forme héréditaire, puisqu'ils sont retrouvés:
 - . dans 55 % des hommes de type héréditaire,
 - . dans 45 % des hommes du type non héréditaire
 - . dans 65 % des femmes du type héréditaire
 - . dans 21 % des femmes du type non héréditaire.

Si l'on ne tient pas compte du sexe, la fréquence des AC anti-FI est de 62 % dans le groupe des formes héréditaires, et de 33 % dans le groupe des formes non héréditaires.

c) Le taux des immunoglobulines sériques

Il a été mesuré plusieurs fois chez chacun des sujets des deux groupes. Cette étude a montré que la valeur moyenne du taux sérique des trois classes d'immunoglobulines est significativement plus basse dans le groupe des formes héréditaires.

B - Signification de ces résultats

Il existerait donc deux types d'A.B. :

- une forme acquise
- une forme à transmission héréditaire, caractérisée par:
 - . l'âge précoce de début de la maladie, surtout chez les sujets de sexe féminin,
 - . la fréquence de l'association avec d'autres maladies "auto-immunes",
 - . la fréquence de la positivité des AC anti-FI,
 - . et, accessoirement, un taux plus faible des immunoglobulines sériques.

C - Hypothèses

L'apparition d'une A.B. pourrait être due à l'action conjuguée d'un facteur pathogène intrinsèque d'origine génétique et de facteurs pathogènes extrinsèques liés à l'environnement, responsables de troubles non spécifiques, notamment au niveau de la muqueuse gastrique. Ces facteurs extrinsèques pourraient être des agressions infectieuses, chimiques, toxiques, dues en particulier aux habitudes de vie: alcool (109), tabac, alimentation...

La présence isolée et prolongée de ces facteurs pourrait également provoquer des lésions responsables de l'A.B., mais après un délai d'action beaucoup plus long, ce qui expliquerait que les formes acquises surviennent à un âge plus tardif que les formes héréditaires.

Le fait que la présence de facteurs pathogènes liés à l'environnement est nécessaire pour entraîner l'apparition clinique de la maladie dans les deux groupes permet également de comprendre pourquoi l'A.B. peut toucher un seul sujet d'un couple de jumeaux monozygotes.

Le mode de transmission de la tare dans les formes héréditaires reste contesté. La majorité des auteurs pensent qu'il s'agit d'un gène dominant mais à pénétrance incomplète. Il peut également s'agir d'une hérédité multifactorielle, mettant en cause différents gènes.

Les formes juvéniles vraies, c'est-à-dire avec achylie et atrophie gastrique, caractérisées par leur apparition très précoce dans la deuxième décennie de la vie, pourraient être la traduction des formes homozygotes, les formes hétérozygotes ne se révélant qu'à l'âge adulte.

Des études du caryotype ont été entreprises par plusieurs auteurs. Aucune anomalie chromosomique spécifique n'a été mise en évidence. Il est seulement signalé un allongement des bras des chromosomes, mais ce caractère est

certainement lié au trouble de la synthèse de l'A.D.N. secondaire à la carence vitaminique (118).

La nature de la tare transmise est également inconnue. Il ne s'agit pas d'un déficit de la sécrétion de Facteur intrinsèque dans l'A.B. authentique, mais plutôt d'une prédisposition à la gastrite atrophique. Deux possibilités sont suggérées par WHITTINGHAM (129):

- un déficit dans la tolérance immunitaire à un groupe d'antigènes particuliers trouvés dans l'estomac, le corps thyroïde, la peau...
- un déficit au niveau d'un système métabolique ou enzymatique commun à ces tissus.

VI - CONCLUSION

L'incidence de l'A.B. ne dépasse guère 0,1 % dans les pays où elle est la plus forte. En France, cette incidence est donc beaucoup plus faible, mais nous ne possédons pas de chiffres précis. La série rapportée par DUPOIRIEUX (33) montre que l'A.B. serait sept fois moins fréquente en France qu'aux U.S.A., ce qui donnerait une incidence approximative de 14 cas pour 100.000 habitants.

L'âge moyen de diagnostic est d'environ 60 ans. Les formes de l'adulte jeune sont rares, moins de 10 % des cas surviennent avant 40 ans et seulement 2,6 % avant 30 ans. En France, l'incidence des formes du sujet de moins de 40 ans serait donc de 1 à 2 cas pour 100.000 habitants. Il existe dans ces formes une prépondérance féminine certaine, puisqu'il y a environ 10 femmes pour 6 hommes (tableau 6). Cette prépondérance féminine se retrouve également dans les formes de l'enfant; par contre, la répartition des sexes est équivalente dans la forme commune du sujet de 60 ans.

Si dans seulement 13 % des maladies de BIERMER il existe des antécédents familiaux d'anémie pernicieuse, ces cas concernent le plus souvent des sujets de moins de 40 ans, plus volontiers de sexe féminin. Ces formes de type héréditaire se caractérisent d'une part par leur fréquente association à des maladies pour lesquelles on évoque une origine auto-immunitaire, d'autre part par la fréquence de la positivité des anticorps anti-facteur intrinsèque sériques. Par ailleurs, les familles de biermériens semblent présenter un "profil" particulier: fréquence des maladies de type auto-immunitaire, fréquence des anticorps anti-cellules pariétales et anti-thyroïdiens, augmentation de la mortalité, terrain allergique...

L'existence de ce profil est en accord avec l'hypothèse qu'un processus à transmission génétique intervient dans la pathogénie de la maladie, processus qui pourrait être de nature immunitaire.

ANEMIE DE BIERMER ET IMMUNITE

I N T R O D U C T I O N

L'intervention d'un processus de nature immunitaire dans l'étiopathogénie de l'anémie de BIERMER a été suspectée, pour la première fois, plus d'un siècle après la description clinique de la maladie, à la suite des travaux de SCHWARTZ et TAYLOR (1959) qui mettent en évidence la présence d'un inhibiteur du facteur intrinsèque gastrique dans le sérum de certains biermériens. Cet inhibiteur a été identifié plus tard comme étant un anticorps anti-facteur intrinsèque. La découverte parallèle d'anticorps dirigés contre les cellules pariétales de la muqueuse gastrique a fait classer l'Anémie de BIERMER dans le groupe des maladies auto-immunes.

Mais, comme dans la plupart de ces affections, beaucoup d'auteurs se demandent aujourd'hui si l'anémie de BIERMER n'est pas une maladie "avec auto-anticorps" plutôt que "par auto-anticorps".

IMMUNITÉ HUMORALE

I - LES AUTO-ANTICORPS CIRCULANTS

A - LES ANTICORPS ANTI-CELLULES PARIÉTALES GASTRIQUES (AC - ACP)

1 - Nature

Ce sont les plus fréquents. Ils sont mis en évidence, soit par immunofluorescence sur des coupes de muqueuse gastrique ayant incubé avec le sérum à tester, soit par fixation du complément. Ces anticorps réagissent avec le cytoplasme des cellules pariétales, et plus précisément avec la fraction microsomiale. Ce sont des immunoglobulines G, rarement des immunoglobulines A (20 - 131 - 134).

2 - Incidence (tableau n° 7)

a) dans la population générale

La recherche des AC-ACP est positive chez 5 à 10 % des sujets normaux, mais ces chiffres sont variables en fonction de l'âge et du sexe:

- DONIACH et ROITT (cités par CHANARIN - 20):

- . avant 30 ans : 2 % des sérums sont positifs
- . entre 30 et 60 ans : 8 %
- . après 60 ans : 16 %

- WINTROBE (131):

- . avant 55 ans : 5,6 % pour les hommes; 14,7 % pour les femmes
- . après 55 ans : 9,2 % pour les hommes, 22,3 % pour les femmes

- HERBEUVAL et DUHEILLE (57):

- . avant 60 ans: 7,5 %

- . après 60 ans: 25 % pour les hommes
36 % pour les femmes

Ces chiffres montrent donc des variations assez importantes selon les séries. Avant 40 ans, on peut estimer la fréquence des AC-ACP à moins de 10 %. Par contre, un fait précis est à noter: cette fréquence est plus élevée chez les sujets de sexe féminin et elle augmente progressivement avec l'âge dans les deux sexes.

b) Chez les biermériens

La fréquence des AC-ACP est estimée à :

- 84 % par CHANARIN (20)
- 80 % par HERVEUVAL et DUHEILLE (58)
- 90 % par GOLDBERG (45).

c) Les AC-ACP sont également retrouvés avec une grande fréquence dans les familles de biermériens, chez les sujets atteints de gastrite atrophique chronique simple, chez les sujets atteints d'une maladie réputée comme fréquemment associée à l'A.B.: maladies auto-immunes, anémies ferri-prives (cf. tableau n° 7).

3 - Intérêt de la recherche des AC-ACP

Ces A.C. sont donc très fréquents et non spécifiques de l'A.B. puisqu'on les trouve chez des sujets normaux, et chez des patients atteints d'affections variées. Néanmoins, leur recherche a un intérêt clinique: étant donné leur extrême fréquence dans l'A.B. (de l'ordre de 90 %), leur absence doit faire remettre en cause le diagnostic et faire discuter les autres étiologies des anémies mégalo-blastiques (sauf chez l'enfant et l'adolescent où ces AC sont rarement retrouvés).

B- *LES ANTI-CORPS ANTI-FACTEUR INTRINSEQUE (AC-AFI)*

1 - Nature

Les premiers AC reconnus ont été des hétéro-AC mis en évidence chez certains biermériens traités au FI de porc, par voie orale. Secondairement, des auto-AC, dirigés contre le FI humain, ont été mis en évidence chez des sujets qui n'avaient jamais reçu de traitement à base de FI.

Ces AC sont des immunoglobulines G, rarement des immunoglobulines A. Ils sont hétérogènes, c'est-à-dire d'origine polyclonale (BERNIER, cité par ZITTOUN - 132). Ils sont actuellement mis en évidence par des méthodes radio-immunologiques.

Il existe deux types d'auto-AC-AFI (20 - 134):

- l'anticorps "bloquant" se fixe au niveau du site de liaison de la vitamine B_{12} et bloque la formation du complexe vit. B_{12} -FI
- l'anticorps "précipitant" se fixe sur un site différent, forme un complexe ternaire AC-FI-vit. B_{12} , qui empêche la fixation du complexe normal vit. B_{12} -FI sur les récepteurs de la muqueuse iléale.

2 - Fréquence

a) dans la population générale

Les AC-AFI sont absents chez les sujets normaux. Quelques cas très exceptionnels ont été décrits chez des patients non biermériens mais qui étaient, soit parents d'un biermérien, soit atteints d'une affection thyroïdienne (ROSE - 106) ou d'une anémie mégalo-blastique (HIFT - 60).

b) Chez les biermériens

Les AC-AFI sont retrouvés dans 50 à 60 % des cas d'A.B.

- l'anticorps bloquant est le plus fréquent:

- . 56 % des cas pour CHANARIN (20)
- . 66 % des cas pour ZITTOUN (133)
- . 60 % des cas pour GOLDBERG (45);

- l'anticorps précipitant est plus rare:

- . 39 % des cas pour CHANARIN
- . 30 % des cas pour ZITTOUN
- . 30 % des cas pour GOLDBERG.

Les sérums ne contenant que l'anticorps précipitant sont exceptionnels. Celui-ci est, en effet, généralement associé à l'anticorps bloquant, et il se retrouve plus particulièrement chez les sujets qui ont un titre élevé en anticorps bloquant (ZITTOUN - 133).

ZITTOUN signale également que les AC-AFI semblent plus fréquents dans le sexe féminin et chez les patients de groupe sanguin A.

3 - Intérêt de la recherche des AC - AFI

Contrairement aux AC-ACP, ces anticorps sont très spécifiques de l'A.B. A quelques très rares exceptions près (60 - 106), la découverte d'AC-AFI permet d'affirmer le diagnostic d'A.B. Mais leur absence ne peut faire rejeter ce diagnostic puisqu'on ne les retrouve que dans 60 % des cas environ. Ils sont toujours associés aux AC-ACP chez l'adulte; chez l'enfant et l'adolescent, ils

sont par contre fréquemment retrouvés seuls.

La spécificité de ces anticorps et la rareté des faux positifs ont donc une valeur diagnostique considérable, en particulier:

- chez les sujets qui ont reçu une vitaminothérapie intempestive et chez qui les dosages vitaminiques sont impossibles;
- chez les sujets où le test de SCHILLING en présence de facteur intrinsèque ne montre pas d'amélioration de l'absorption de la vitamine B₁₂, ce qui se rencontre dans un certain nombre de cas; deux mécanismes sont invoqués: l'action des AC-AFI du suc gastrique et une malabsorption intestinale liée à l'avitaminose B₁₂ en elle-même (BRASSINE - 14).

C - LES ANTICORPS ANTI-THYROÏDIENS

Des auto-anticorps dirigés contre d'autres organes que l'estomac sont également trouvés dans le sérum des biermériens. Les plus fréquents sont les anticorps dirigés contre le cytoplasme des cellules thyroïdiennes qui sont présents dans 55 % des cas (131).

D - LES ANTICORPS LYMPHO-CYTOTOXIQUES

Des anticorps circulants cytotoxiques, dirigés contre les lymphocytes, actifs à 15° C, ont été mis en évidence chez 40 % des biermériens par GOLDBERG (47), chez 35 % des biermériens par NAITO (cité par CHALOPIN - 19). Leur signification est inconnue. Ces anticorps se rencontrent également dans d'autres affections auto-immunes, notamment le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, la myasthénie, et dans environ 50 % des cas de gammopathie monoclonale (19). GOLDBERG remarque que ces anticorps sont particulièrement fréquents chez les malades où coexistent les trois autres types d'anticorps: AC-ACP, AC bloquant et précipitant le F.I., et suggère que les lymphocytotoxines pourraient être le reflet du degré des perturbations auto-immunes. CHALOPIN signale que ces anticorps sont présents dans la plupart des affections entraînant une stimulation prolongée de l'appareil lymphoïde.

II - LES AUTO-ANTICORPS DU SUC GASTRIQUE

Des auto-AC sont également mis en évidence dans le liquide gastrique des biermériens:

- AC-ACP, mais qui, en raison de leur manque de spécificité, ont été peu étudiés,
- AC-AFI surtout.

A - FREQUENCE DES AC-AFI DANS LE SUC GASTRIQUE

1 - recherchés par la méthode classique

. CHANARIN (20) rapporte une série de 28 malades:

- 3 n'ont que des AC sériques
- 8 n'ont que des AC gastriques
- 8 ont à la fois des AC sériques et gastriques.

Donc, dans cette série, 16 patients ont des AC-AFI gastriques (57 %), 19 ont soit des AC gastriques, soit des AC sériques, soit les deux (68 %);

. CARMEL (cité par GOLDBERG - 45) donne un chiffre semblable: 71 %.

2 - recherchés en milieu acide

ROSE et CHANARIN (105) ont montré qu'il peut persister une faible sécrétion de FI au cours de l'A.B. Ce FI peut être complexé par les AC bloquants s'ils sont présents dans le liquide gastrique. Aucun de ces composants ne peut être détecté si le complexe n'est pas dissocié. La dissociation est possible en milieu acide.

GOLDBERG (46) étudie ainsi le liquide gastrique de 12 patients, après filtration sur gel en milieu acide:

- avant filtration, les AC-AFI sont mis en évidence dans 6 cas,
- la filtration permet de découvrir:
 - . des AC-AFI dans 4 cas supplémentaires
 - . la présence de FI chez ces 4 malades.

Chez ces 12 patients:

- 1 n'a que des anticorps sériques
- 4 n'ont que des anticorps gastriques
- 6 ont à la fois les deux types d'AC.

Au total, 11 biermériens sur 12, soit 92 %, ont des AC-AFI; dix ont des anticorps dans le suc gastrique (83 %); dans ces dix cas il s'agit d'AC bloquants, un seul possède en plus des A.C. précipitants.

B - NATURE ET ORIGINE DES AC-AFI TROUVES DANS LE LIQUIDE GASTRIQUE

Les AC-AFI peuvent être, soit des immunoglobulines G, soit des immunoglobulines A, les deux types pouvant coexister chez le même malade.

Ces A.C. peuvent provenir de trois sources différentes (45):

- exsudation dans la lumière gastrique d'anticorps sériques,
- production d'A.C. par les cellules immunocompétentes des glandes salivaires,
- production d'A.C. par les cellules immunocompétentes de la muqueuse gastrique.

Dans le premier cas, il s'agit généralement d'immunoglobulines G, dans les deux autres cas, d'immunoglobulines A.

L'action des IgA est sans doute plus importante que celle des IgG, car elles résistent mieux à la protéolyse enzymatique dans la lumière digestive. Les IgA sécrétoires du suc gastrique sont différentes des IgA sériques: leur poids moléculaire est deux fois plus élevé.

CASTLE (17) pense que les anticorps précipitants sont plus fréquents que les anticorps bloquants dans le suc gastrique; c'est le contraire qui est observé dans l'étude de GOLDBERG (46), mais cette série ne comportant que 12 patients, il est impossible de conclure pour l'instant dans un sens ou dans un autre.

CONCLUSION

Des signes d'auto-immunité humorale sont présents chez la plupart des biermériens:

- 90 % d'entre eux ont des anticorps anti-cellules pariétales;
- près de 90 % ont des AC anti-facteur intrinsèque, soit dans le sérum, soit dans le suc gastrique.

De plus, un certain pourcentage de biermériens (33 % dans la série étudiée) gardent une sécrétion de FI minime; ce FI est inhibé et camouflé par les AC-anti-FI.

IMMUNITÉ CELLULAIRE

L'immunité humorale semblant intervenir dans la pathogénie de l'A.B., des travaux ont été entrepris depuis cinq ans environ pour mettre en évidence un rôle éventuel de l'immunité cellulaire. Ces études, destinées à montrer l'existence d'une hypersensibilité retardée, utilisent les tests classiques de transformation lymphoblastique (TTL) et de migration leucocytaire (TML) en présence d'antigènes gastriques variés: extraits de muqueuse gastrique, de liquide gastrique, facteur intrinsèque humain ou animal.

Voici les résultats de ces travaux:

- 1 - TAI et MACGUIGAN - 1969 (cités par WEISBART - 128) mettent en évidence la transformation lymphoblastique des lymphocytes en présence de suc gastrique humain concentré chez 6 biermériens sur 16 cas testés (37,5 %).
- 2 - MOULIAS - 1970 (89) obtient une inhibition de la migration des leucocytes en présence d'extraits lyophilisés de muqueuse gastrique d'agneau:
 - dans 7 cas d'A.B. sur 7 cas testés (100 %),
 - dans 8 cas d'affections thyroïdiennes sur 16 (50 %),
 - chez aucun des 18 témoins.
- 3 - FIXA - 1972 (36) utilise le TML en présence de facteur intrinsèque de porc et montre que l'index de migration est de:
 - 97 ± 10 chez les témoins
 - 31 ± 6 chez les biermériens.
- 4 - FINLAYSON- 1972 (35) utilise le TML en présence de suc gastrique et obtient une inhibition de la migration dans:
 - 9 cas d'A.B. sur 12 (75 %),
 - 1 cas chez un parent de biermérien,
 - aucun cas chez les témoins.

Cet auteur montre également que l'inhibition se fait à la fois pour la fraction de suc gastrique transportant la vitamine B₁₂ (donc le FI en partie) et pour la fraction non liée à la vitamine B₁₂.

- 5 - MACCUISH - 1974 (82) utilise le TTL en présence de phytohémagglutinine, mais ne peut conclure car les cellules incorporent mal la thymidine tritiée.

Il signale également une légère diminution de la proportion des lymphocytes T chez les biermériens, par rapport aux témoins, mais la différence n'est pas statistiquement significative.

- 6 - CHANARIN - 1974 (22) utilise le TML en présence de F.I. de porc et de suc gastrique humain et obtient 27 résultats positifs sur 39 sérums testés (69 %) à l'un et/ou à l'autre antigène.

- 7 - WEISBART - 1975 (128) utilise le TML sur gel d'agarose. Cette nouvelle technique présente deux avantages selon l'auteur:

- elle permet l'utilisation de faibles concentrations d'antigènes,
- elle met en évidence deux médiateurs distincts produits par les lymphocytes:
 - .. le "migration inhibitory factor" (MIF) déjà révélé par la technique classique,
 - .. le "migration enhancement factor": cette nouvelle lymphokine entraîne, à l'opposé du MIF, une augmentation de la migration leucocytaire.

Par cette technique l'auteur obtient un résultat positif (inhibition ou augmentation de la migration) en présence de FI de porc dans:

- 17 A.B. sur 18 cas testés (94 %)
- aucun des 6 cas d'atrophie gastrique simple testés,
- un des dix témoins.

Ces résultats sont difficilement comparables les uns aux autres, car les techniques ne sont pas standardisées, les antigènes utilisés sont différents et leur purification n'est pas identique. Néanmoins, il apparaît à travers ces travaux que les biermériens présentent fréquemment une réaction de type cellulaire à divers antigènes gastriques. Certains auteurs ont voulu savoir s'il en était de même au cours de la gastrite atrophique simple:

a - Nous avons déjà vu les résultats de WEISBART (128) qui montrent une différence nette: 94 et 0 %.

b - SALUPERE - 1972 (108) utilise le TTL en présence d'antigènes gastriques chez 45 malades présentant une atrophie gastrique et obtient 8 résultats positifs (18 %).

c - GOLDSTONE - 1973 (49) utilise le TML chez 18 biermériens, chez 10 sujets présentant une gastrite atrophique simple et chez 14 témoins en présence d'antigènes variés. Il obtient les résultats suivants:

- en présence d'extraits crus de muqueuse gastrique:
 - . 50 % de résultats positifs chez les biermériens
 - . 0 % de résultats positifs dans la gastrite atrophique
 - . 0 % de résultats positifs chez les témoins;
- en présence de mitochondries d'origine hépatique:
 - . 55 % chez les biermériens
 - . 20 % dans la gastrite atrophique,
 - . 14 % chez les témoins;
- en présence de mitochondries d'origine gastrique:
 - . 50 % chez les biermériens,
 - . 20 % dans la gastrite atrophique
 - . 7 % chez les témoins;
- en présence de microsomes d'origine gastrique:
 - . 50 % chez les biermériens
 - . 0 % dans la gastrite atrophique
 - . 14 % chez les témoins.

d - JAMES - 1974 (67) utilise le TML en présence de FI humain et de FI de porc.

Il obtient:

- 86 % de résultats positifs chez les biermériens
- 21 % de résultats positifs dans la gastrite atrophique
- 13 % de résultats positifs chez des sujets atteints d'hyperthyroïdie
- 0 % de résultats positifs chez 105 témoins.

CONCLUSION

Des mécanismes immunitaires à médiation cellulaire semblent entrer en jeu au cours de l'A.B. . Chez un pourcentage encore imprécis de malades mais qui,

selon les derniers résultats (67 - 128) est de l'ordre de 90 %, il existe une hypersensibilité retardée aux extraits de muqueuse gastrique, à différentes fractions du suc gastrique et en particulier au facteur intrinsèque. Cette hypersensibilité est quatre fois plus fréquentes chez les biermériens que chez les sujets porteurs de gastrite atrophique simple. Elle n'est pratiquement jamais retrouvée chez les témoins. L'âge des biermériens ne semble pas avoir d'influence sur l'existence ou l'absence de cette hypersensibilité.

- oOo -

ANEMIE DE BIERMER ET ASSOCIATIONS MORBIDES

L'Anémie de BIERMER a été assez fréquemment décrite associée à diverses affections, principalement à des maladies pour lesquelles on envisage une origine auto-immunitaire, et tout particulièrement aux endocrinopathies auto-immunes.

I - ANEMIE DE BIERMER ET MALADIES AUTO-IMMUNITAIRES

A - ANEMIE DE BIERMER ET AFFECTIONS THYROIDIENNES

L'association entre A.B. et maladies de la glande thyroïde a été rapportée par de très nombreux auteurs.

1 - Thyroïdite de HASHIMOTO et myxoedème primitif

Ces deux affections sont regroupées, car la maladie de HASHIMOTO évolue souvent vers l'hypothyroïdie et beaucoup de myxoedèmes d'allure primitive sont considérés comme secondaires à une thyroïdite passée inaperçue:

- la fréquence du myxoedème au cours de l'A.B. est estimée à 2,4 % par CHANARIN (20),
- la fréquence de l'A.B. chez les myxoedémateux est diversement appréciée selon les auteurs:
 - . 12,3 % pour TUDHOPE et WILSON (1962) (cités par GUILLAUSEAU, 50)
 - . 3,7 % pour DAWSON (1970)
 - . 10,8 % pour CHANARIN (20) après récapitulation des cas rapportés dans la littérature.

L'anémie de BIERMER serait donc de 30 à 100 fois plus fréquente chez les myxoedémateux que chez les sujets normaux (l'incidence de l'A.B. étant, rappelons-le, de l'ordre de 0,1 %).

2 - Maladie de BASEDOW

CHANARIN (20) estime la fréquence:

- de l'A.B. au cours de la maladie de Basedow à 3,1 % (24 cas / 779)

- de la maladie de Basedow au cours de l'A.B. à 1,8 %.

3 - Points communs entre AB et affections thyroïdiennes

L'impression qu'anémie de Biermer et affections thyroïdiennes sont fréquemment associées et qu'elles présentent des caractéristiques communes est renforcée par plusieurs constatations:

a) Ressemblance des lésions histologiques

Des anomalies histologiques comparables existent au niveau de la muqueuse gastrique des biermériens et du parenchyme thyroïdien des malades atteints de thyroïdite chronique:

- . destruction des cellules épithéliales,
- . infiltration lympho-plasmocytaire,
- . formation de follicules lymphoïdes.

Ces lésions sont considérées par de nombreux auteurs comme la traduction du conflit immunologique qui se déroule au niveau de ces organes.

b) Association des auto-anticorps

b.1 - ROITT et DONIACH ont, les premiers, mis en évidence la très fréquente association des A.C. anti-muqueux gastriques et des A.C. anti-thyroïdiens dans le sérum des patients atteints, soit d'une A.B., soit d'une affection thyroïdienne, soit des deux. Les A.C. les plus fréquemment retrouvés sont dirigés contre le cytoplasme des cellules pariétales gastriques et des cellules thyroïdiennes, et plus précisément contre la fraction microsomiale du cytoplasme.

- Les A.C. anti-cellules pariétales sont retrouvés:

- . chez les biermériens
 - dans 80 à 90 % des cas pour CHANARIN (20)
 - dans 70 % des cas pour GUILLAUSSÉAU (50)
- . chez les myxoedémateux
 - dans 32 % des cas pour CHANARIN
 - dans 30 % des cas pour GUILLAUSSÉAU.

- Les A.C. anti-thyroïdiens sont retrouvés:

- . chez les biermériens
 - dans 50 à 55 % des cas pour CHANARIN
 - dans 41 % des cas pour GUILLAUSSÉAU;

- . chez les myxoedémateux

- dans 87 % des cas (CHANARIN)

- dans 80 % des cas (GUILLAUSSÉAU)

Quant aux AC anti-FI, s'ils sont présents chez environ 60 % des biermériens, ils ne sont pas retrouvés chez les malades atteints d'une affection thyroïdienne sans A.B. Quelques exceptions ont été rapportées au cours de la maladie de Basedow (ROSE - CHANARIN - 106).

b.2 - Un autre caractère remarquable est que l'association des auto-AC se retrouve également avec une grande fréquence dans les familles des sujets atteints de l'une ou de l'autre de ces affections.

Ainsi, 50 % des sujets apparentés à un biermérien auraient des AC anti-thyroïdiens,

20 % des sujets apparentés à un myxoedémateux auraient des AC anti-cellules pariétales (voir tableau n° 7).

c) Anomalies de l'immunité cellulaire

- . BERTHAUX (8) étudie l'hypersensibilité retardée par le test de migration leucocytaire. Il constate des anomalies de réponse à ce test en présence:

- d'extraits thyroïdiens totaux ou d'antigènes microsomaux thyroïdiens chez:

- . 90 % des myxoedémateux,

- . 54 % des biermériens,

- d'extraits de muqueuse gastrique chez:

- . 52 % des myxoedémateux

- . 95 % des biermériens.

- . JAMES (67) utilise le TML en présence de facteur intrinsèque et obtient 86 % de résultats positifs chez les biermériens, 13 % chez les hyperthyroïdiens, 0 % chez les témoins.

Conclusion: la fréquence élevée avec laquelle anémie de Biermer et affections thyroïdiennes sont associées ne peut relever de la simple coïncidence. Cette association suggère qu'un processus pathologique similaire peut affecter à la fois l'estomac et la glande thyroïde.

B - ANEMIE DE BIERMER ET MALADIE D'ADDISON

1 - L'insuffisance surrénale chronique idiopathique

Si la tuberculose reste l'étiologie la plus fréquente de la maladie d'ADDISON, du moins dans nos régions, sa fréquence diminue et, en conséquence, celle de l'insuffisance surrénale chronique dite idiopathique augmente. C'est cette forme qui nous intéresse.

Il s'agit aussi d'une affection auto-immune car, dans environ 50 % des cas, des anti-corps anti-surrénaux sont mis en évidence.

Des cas familiaux ont été décrits, suggérant l'influence d'un facteur génétique. Histologiquement, il existe une infiltration de cellules mononucléées au niveau du parenchyme glandulaire, puis une prolifération fibroblastique qui aboutit progressivement à la destruction et à la rétraction du cortex.

2 - Fréquence de l'association

A notre connaissance, 22 cas ont été décrits dans la littérature, le dernier étant celui rapporté par LINQUETTE (81). La fréquence de cette association semble élevée:

- 7 cas d'A.B. dans 118 insuffisances surrénales (6 %) dans la série de BLIZZARD (cité par CHANARIN -20)/ Six de ces sept malades sont âgés de moins de 17 ans;
- 3 cas chez 35 patients (8,5 %) dans la série de IRVINE (cité par CHANARIN -20);
- d'après LINQUETTE (81) 374 cas d'insuffisance cortico-surrénale idiopathique auraient été publiés dans la littérature ce qui, par rapport aux 22 associations répertoriées, donne une fréquence de 5,8 %. Mais il nous semble que le nombre réel d'insuffisances cortico-surrénales est certainement supérieur au nombre de cas publiés.

Nous n'avons pas connaissance de la fréquence de l'insuffisance cortico-surrénale au cours de l'AB, mais la fréquence des anticorps anti-surrénaux semble basse chez les biermériens: aucun cas dans 54 sérums étudiés par CHANARIN.

C - ANEMIE DE BIERMER ET HYPO-PARATHYROIDISME PRIMITIF

1 - L'hypoparathyroïdisme primitif (H.P.P.)

Il s'agit également d'une affection classée dans le groupe des syndromes auto-immunitaires.

Des anticorps réagissant avec des antigènes distincts de la parathormone seraient décelés chez environ 40 % des malades (111). La fréquence des cas

familiaux suggère une influence de l'hérédité.

2 - Fréquence de l'association

CHANARIN (20) a retrouvé dans la littérature 17 cas d'association AB-HPP. La série la plus importante est celle de BLIZZARD, qui retient 7 A.B. parmi 74 cas d'HPP, soit une fréquence de 9,5 %.

3 - Caractères particuliers

Dans les 17 cas répertoriés, les âges extrêmes sont de 10 et 29 ans. La plupart concernant des sujets de sexe féminin. Le diagnostic d'HPP précède celui d'A.B. de 5 ans 1/2 en moyenne.

Il faut également noter deux autres chiffres intéressants, concernant la fréquence de l'association de l'HPP avec:

- une candidose dans 28 % des cas (21/74 dans la série de BLIZZARD);
- une maladie d'ADDISON dans 24 % des cas (18/74 - BLIZZARD).

L'association candidose - HPP - maladie d'ADDISON a été érigée en syndrome autonome par WITHAKER. La fréquence de la candidose a fait suggérer la possibilité d'un déficit primitif de l'immunité cellulaire.

D - *ANEMIE DE BIERMER ET VITILIGO*

L'association du vitiligo à certaines affections dans lesquelles existent des stigmates d'auto-immunité, et notamment à l'A.B., a été rapportée par plusieurs auteurs.

1 - Fréquence de l'A.B. au cours du vitiligo

- BLEIFELD (1967) : 5 cas sur 54 (cité par CHANARIN - 20)
- GRUNNET (1970) : 5 cas sur 135 (52)
- HOWITZ (1971) : 8 cas sur 102 (62),

soit, au total, 18 cas sur 291, c'est-à-dire une fréquence de 6,1 %. WINTROBE (131) estime cette fréquence à 8 %. Récemment, une étude lyonnaise par PERROT et coll. (100) a mis en évidence 2 cas d'A.B. dans une série de 200 malades porteurs de vitiligo. Ces deux cas étaient également associés à une affection thyroïdienne.

2 - Fréquence du vitiligo au cours de l'A.B.

- 1,6 % (22 cas sur 1398) pour ALLISON (cité par CHANARIN - 20) par rapport

à une fréquence de 0,07 % chez les témoins;

- 10,6 % (9 cas sur 84) pour GRUNNET (52) par rapport à 1,44 % chez les témoins.

Le vitiligo serait donc 7 à 20 fois plus fréquent chez les biermériens.

3 - Fréquence du vitiligo au cours d'autres maladies

Le vitiligo a été également décrit comme étant fréquemment associé à des maladies pour lesquelles on évoque aussi une origine auto-immunitaire. Le vitiligo serait retrouvé au cours:

- des affections thyroïdiennes dans:
 - . 20 % des cas (PERROT - 100)
 - . 6 % des cas (HOWITZ - 62);
- du diabète dans:
 - . 7 % des cas (PERROT)
 - . 4 % des cas (HOWITZ);
- de la maladie d'ADDISON dans 2 % des cas (PERROT).

4 - Caractères particuliers

Dans la série de GRUNNET (52), 7 cas sur 9, soit 77 %, sont de sexe féminin. Dans celle de HOWITZ (62), s'il n'y a que 8 cas d'A.B. pour 102 vitiligos, 20 sujets sont achlorhydriques, dont 19 sont de sexe féminin. Les anticorps anti-cellules pariétales sont retrouvés dans:

- 22,5 % des cas par BOR (cité par PERROT - 100),
- 16 % des cas pour HOWITZ (62).

5 - L'A.B. a parfois été décrite associée à d'autres maladies dermatologiques. Citons le cas de DUHEILLE (31) qui rapporte une association comprenant:

- une thyroïdite chronique
- une anémie de Biermer
- un vitiligo généralisé
- une épidermolyse bulleuse polydysplasique, maladie à transmission héréditaire.

Il s'agissait d'une femme de 44 ans qui possédait des anticorps anti-thyroïdiens anti-cellules pariétales, anti-facteur intrinsèque et anti-kératinocytes.

6 - Conclusion

L'origine auto-immunitaire du vitiligo n'est pas prouvée; néanmoins, certaines constatations expérimentales chez les souris "Nudes" la laissent soupçonner (100). La corrélation entre vitiligo et A.B. semble certaine. PERROT fait remarquer de plus que, comme l'A.B. et l'hyperthyroïdie, le vitiligo est génétiquement déterminé et est plus fréquent chez la femme, ce qui rend possible l'intervention d'un facteur génétique voisin dans ces diverses affections.

E - ANEMIE DE BIERMER ET AFFECTIONS "AUTO-IMMUNITAIRES" DIVERSES

De nombreuses autres affections dont la nature auto-immunitaire est envisagée ont été également décrites comme pouvant être associées à l'AB, mais plus rarement.

1 - La polyarthrite chronique rhumatoïde (40)

Cette association est retrouvée:

- 8 fois chez 132 biermériens par WANGEL, soit 6 % des cas,

- 5 fois chez 99 biermériens par GHAZI, soit 5 % des cas.

L'incidence est plus forte que chez les témoins, mais cette augmentation n'est pas jugée statistiquement significative par les auteurs.

Par contre, GHAZI trouve le facteur rhumatoïde, détecté par le test au latex, trois fois plus fréquent chez les biermériens que chez les témoins: 11 % contre 3,8 %. Les anticorps anti-facteur intrinsèque ne sont retrouvés dans aucun des 151 sérums positifs pour le test au latex, l'incidence de l'A.B. au cours de la polyarthrite rhumatoïde est donc certainement très faible.

2 - La recto-colite hémorragique

Deux cas de cette association sont cités par CHANARIN (20), dont un chez un homme de 26 ans. Un autre cas, associé à une hypogammaglobulinémie, est rapporté par TWOMEY (124) chez un homme de 28 ans.

3 - Anémie de Biermer et pathologie musculaire

a) *La myasthénie (20)*

Les chiffres donnés dans la littérature sont très variables. La fréquence de l'A.B. chez les myasthéniques varie selon les séries de 0,2 à 9,5 %. L'addition des différents chiffres publiés donne une fréquence de 1 % (22 cas sur 2035).

La fréquence des anticorps anti-cellules pariétales est estimée à 12,7 % (12 cas sur 141) contre 7,7 % chez les témoins.

b) Le syndrome d'EATON-LAMBERT

Il s'agit d'une affection de type myasthénique, souvent associée à un cancer à petites cellules du poumon, la nature de cette association est inconnue.

GUTMANN (51) rapporte un cas survenant chez un homme de 36 ans, qui présente également une anémie de Biermer et un hypothyroïdisme. Le père et le grand-père paternel de ce patient sont décédés d'un cancer de l'estomac.

c) La polymyosite

Un cas d'association polymyosite - AB a été rapporté récemment par GIULANO (44). Ce malade présentait également une hypogammaglobulinémie.

4 - Anémie de Biermer et troubles de la conduction au niveau du myocarde

Une étude récente (1975) de FAIRFAX et coll. (34), portant sur 100 sujets atteints de blocs cardiaques idiopathiques de divers types (bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche...) montre que, dans 16 cas, il existe une ou plusieurs affections associées dont on envisage la nature auto-immunitaire:

- anémie de Biermer: 2 cas
- Hypothyroïdie : 4 cas
- Maladie de Basedow: 1 cas
- Vitiligo: 5 cas
- diabète: 9 cas, dont 2 formes insulino-dépendantes.

Une fréquence de 2 % pour l'anémie de Biermer est un chiffre élevé par rapport à l'incidence dans la population générale, qui est de 0,1 %.

La moyenne d'âge de ces seize patients est de 70,5 ans; la répartition est égale entre les deux sexes. Les auteurs suggèrent que, dans le groupe des troubles de la conduction myocardique, il existe un sous-groupe associé à des désordres immunitaires, et peut-être lui-même d'origine auto-immune. A l'appui de cette hypothèse, il faut rappeler les constatations nécropsiques de LENEGRÉ, qui a mis en évidence une infiltration lymphocytaire au niveau du tissu de conduction dans 13 % des cas (8 cas sur 62).

II - ANEMIE DE BIERMER ET DIABETE SUCRE

Cette association a été décrite pour la première fois par PARKINSON, en 1910. Nous l'étudions dans un chapitre particulier, car le diabète n'est pas une maladie auto-immunitaire à proprement parler, bien que ce caractère lui ait été rapporté par certains auteurs.

Les études publiées sur cette association ont tout d'abord apporté des résultats contradictoires. En reprenant l'ensemble des cas, CHANARIN (20) estime que:

- la fréquence de l'A.B. associée au diabète est de 0,4 % (0,1 % chez les témoins),
- la fréquence du diabète associé à l'A.B. est de 2,4 % (1,3 à 1,7 % dans les séries témoins).

Ces chiffres sont donc relativement peu élevés par rapport aux témoins et ne sont pas statistiquement significatifs.

Une étude plus récente de WHITTINGHAM et coll. (130) a éclairci le problème. Ces auteurs ont analysé 400 sujets diabétiques (200 insulino-dépendants et 200 non insulino-dépendants) par rapport à 400 témoins. La proportion des sujets des deux sexes était équivalente dans chaque groupe.

L'étude a porté sur la fréquence des maladies associées, sur celle des auto-AC gastriques et thyroïdiens en fonction de la durée d'évolution du diabète, de l'insulino-dépendance, de l'âge et du sexe.

Les résultats sont les suivants:

- 8 cas d'A.B. ont été mis en évidence, soit une fréquence de 2 %;
- la fréquence des auto-anticorps est identique dans le groupe des diabétiques non insulino-dépendants à celle du groupe témoin;
- par contre, dans le groupe des diabétiques insulino-dépendants, la fréquence des auto-AC est statistiquement très augmentée: si 5 à 20 % des sérums sont positifs chez les témoins, 20 à 60 % le sont chez les diabétiques, ces chiffres variant en fonction de l'âge, du sexe et de la durée d'évolution du diabète:
 - . la fréquence est 3 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes,
 - . par rapport aux témoins, la différence est maximum dans le groupe des sujets de moins de 40 ans qui ont un diabète évoluant depuis 20 ans ou plus (45 % contre 5 % chez les témoins).

Dans ce groupe, la prévalence des auto-AC décroît progressivement avec l'âge, alors qu'au contraire elle augmente chez les témoins et chez les diabétiques évoluant depuis moins de 20 ans. Ce caractère est interprété par les auteurs

comme étant le reflet d'une mortalité précoce due, d'une part aux complications vasculaires du diabète et, d'autre part, aux effets pathologiques des processus d'auto-immunisation associés.

Les auteurs remarquent également que la prévalence des auto-anticorps dans le groupe des jeunes sujets diabétiques est à peu près égale à celle des témoins de 60 ans. Ainsi, si les auto-anticorps sont, comme cela a été suggéré, le reflet du degré de sénescence (57), les jeunes sujets diabétiques insulino-dépendants ont un âge biologique en avance de 20 ans sur leur âge réel.

Conclusion: l'A.B. est assez fréquemment associée au diabète, mais uniquement au diabète juvénile insulino-dépendant. Ce caractère, mis en évidence par WHITTINGHAM, a été retrouvé dans une enquête plus récente de NERUP et BINDER (95).

Cette association fait discuter de la nature auto-immunitaire du diabète juvénile. Il n'a pas été mis en évidence d'auto-anticorps, mais il existe parfois une infiltration lymphoïde des îlots de LANGERHANS.

III - ANEMIE DE BIERMER ET AFFECTIONS NON AUTO-IMMUNITAIRES

Un certain nombre d'autres affections, notamment des maladies hématologiques, ont été décrites, associées à l'A.B. Ces associations se distinguent des précédentes par le fait que la nature auto-immunitaire de ces maladies ne peut être envisagée.

1 - L'anémie ferriprive

L'A.B. serait mise en évidence dans 5,4 % des anémies ferriprives (CHANARIN - 20). La nature de cette relation est inconnue. Elle est à rapprocher du fait que l'atrophie gastrique, l'achlorhydrie et les anticorps anti-cellules pariétales sont rapportés comme étant plus fréquents chez les sujets carencés en fer. Par ailleurs, une A.B. a été retrouvée chez deux patients d'un groupe de 55 sujets porteurs d'un syndrome de PLUMMER-WINSON (20); 0,6 % des biermériens développeraient un cancer de l'hypopharynx, cancer qui est connu comme étant la complication du syndrome de PLUMMER-WINSON.

2 - La maladie de VAQUEZ

39 cas ont été rapportés (CHANARIN - 20). Dans la plupart des cas, l'A.B. précède l'apparition de la polyglobulie. Deux seulement de ces malades étaient âgés de moins de 40 ans.

3 - Les leucémies

39 cas ont été rapportés dans la littérature. Ils se répartissent ainsi:

- leucémie aiguë: 14
- myélose érythrémique aiguë (syndrome de DI GUGLIELMO): 1
- leucémie myéloïde chronique : 15
- leucémie lymphoïde chronique: 9.

Le dernier de ces 9 cas est celui de R. ZITTOUN (135) chez une femme qui présentait successivement une A.B. à l'âge de 72 ans, une leucémie lymphoïde chronique à 77 ans et une anémie hémolytique à auto-anticorps à 79 ans. La survenue d'une anémie hémolytique au cours de l'A.B. a également été décrite, mais l'association avec la leucémie lymphoïde chronique est plus fréquente.

La fréquence de cette association n'a pas été très étudiée. Dans une série de 1625 A.B., 3 leucémies sont mises en évidence, alors que l'incidence attendue était de 0,89 (WINTROBE - 131). L'incidence accrue de l'A.B. dans les familles de leucémiques a également été rapportée (135). Le père du malade dont l'observation est présentée au début de ce travail est d'ailleurs décédé d'une leucémie aiguë, alors qu'il était âgé d'une trentaine d'années. Nous n'avons pas pu obtenir de renseignements plus précis sur ce patient.

4 - Anémie de Biermer et stérilité féminine

GIRWOOD (43) rapporte le cas de deux sœurs jumelles monozygotes, âgées de 36 ans, qui sont stériles après 10 et 12 ans de mariage. Au cours du bilan de cette stérilité, une A.B. est découverte chez les deux sœurs. Elles reçoivent un traitement vitaminique substitutif et toutes les deux seront enceintes 2 et 4 mois après le début du traitement.

IV - DISCUSSION

L'A.B. a donc été décrite comme pouvant être associée à des affections très diverses. Les associations les plus significatives sont celles qui la lient aux maladies dont la nature auto-immunitaire est envisagée. Ce caractère est supposé en raison de la fréquence avec laquelle on trouve une infiltration lymphoplasmocytaire au niveau des organes pathologiques d'une part, et des auto-anticorps d'autre part. Ces derniers peuvent d'ailleurs coexister, sans qu'il n'y ait aucune traduction clinique: les anticorps anti-thyroïdiens sont très fréquents chez de nombreux biermériens qui sont par ailleurs euthyroïdiens.

Ces associations morbides peuvent être multiples:

- GHAZI (40) rapporte un cas associant A.B., polyarthrite rhumatoïde, diabète et myxoedème;
- LINQUETTE (81) rapporte le cas d'une jeune femme de 28 ans qui présente un nombre surprenant d'affections malgré son jeune âge: A.B., rhumatisme

articulaire aigu, maladie de Basedow, diabète insulino-dépendant, vitiligo et maladie d'ADDISON idiopathique. C'est à propos de tels exemples que l'on a parlé de "suicide immunitaire".

DUHEILLE (30) a montré que chez les malades réagissant immunologiquement avec plusieurs organes, ces réactions ne sont pas dues à un seul anticorps ayant des spécificités multiples, mais à plusieurs anticorps réagissant chacun avec un antigène déterminé.

V - CONCLUSION

L'anémie de BIERMER est donc fréquemment associée à des maladies dites "auto-immunes" (tableau n° 8). Les associations les plus significatives sont celles qui lient l'A.B.:

- aux affections thyroïdiennes, et en particulier à la thyroïdite de HASHIMOTO,
- à l'hypoparathyroïdisme primitif,
- à la maladie d'ADDISON par rétraction corticale,
- au diabète insulino-dépendant,
- au vitiligo.

Au cours de cette étude, quelques caractères particuliers propres aux biermé-riens atteints de l'une ou de plusieurs de ces associations pathologiques sont apparus; ces particularités sont:

- l'âge précoce de la découverte de l'A.B., généralement avant 40 ans, parfois avant 20 ans;
- la prépondérance féminine importante;
- la fréquence élevée, dans les familles de ces patients, d'affections auto-immunitaires patentées ou latentes, révélées dans ce dernier cas uniquement par la présence d'auto-anticorps (tableau n° 7).

TABLEAU n° 7 - FREQUENCE DES AUTO-ANTICORPS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE A.B.

ET/OU D'UNE AFFECTION ASSOCIEE

D'après: -CHANARIN (20)
- WINTROBE (131)
- MERUP (95)

		ANTI - CORPS SERIQUES		
		anti-cellules pariétales	anti-facteur intrinsèque	anti-thyroïdiens
Témoins	Avant 55 ans	H 5,6 %	-	5,2 %
		F 14,7 %	-	12,2 %
	Après 55 ans	H 9,2 %	< 1 %	5,2 %
		F 22,3 %	< 1 %	17,8 %
Anémie de BIERMER		84 %	56 %	55 %
Familles de biernériens		36 %	6 %	50 %
Myxoedème		32 %	4 %	87 %
Maladie de Basedow		28 %	< 1 %	53 %
Famille des patients atteints d'une affection thyroïdienne		20 %	-	46 %
Maladie d'ADDISON		23 %	-	31 %
Gastrite simple		47 %	-	-
Anémie ferriprive		24 %	-	-
Diabète		16 %	-	20 %

	FREQUENCE DE CETTE MALADIE		FREQUENCE DE L'A.B. DANS CETTE MALADIE
	CHEZ LES TEMOINS	CHEZ LES BIERMERIENS	
Myxoedème		2,4 %	10,8 %
Maladie de BASEDOW		1,8 %	3,1 %
Maladie d'ADDISON			5,8 %
Hypoparathyroïdisme			9,5 %
Vitiligo	< 0,1 %	1,6 %	6 à 8 %
Diabète	1,3 à 1,7 %	2,4 %	0,4 %
Anémies ferriprives			5,4 %
Polyarthrite rhumatoïde		5 %	
Troubles de la conduction cardiaque idiopathiques			2 %

TABEAU n° 8 : ASSOCIATION ENTRE A.B. ET CERTAINES AUTRES AFFECTIONS

ANEMIE DE BIERMER ET IMMUNOGLOBULINES

L'A.B., maladie dont on soupçonne l'origine auto-immunitaire, a été paradoxalement décrite comme fréquemment associée à des états de carence immunitaire, et notamment aux hypogammaglobulinémies partielles ou globales.

I - ANEMIE DE BIERMER ET HYPOGAMMAGLOBULINEMIE (20 - 84 - 124 - 125 - 131)

L'A.B. a été, en effet, assez souvent décrite comme pouvant être associée à l'hypogammaglobulinémie primitive acquise. L'étude de la littérature permet de retrouver 31 cas de cette association. Cette forme d'A.B. présente quelques caractéristiques:

- Elle débute relativement tôt dans la vie, puisque l'âge moyen est de 34 ans, alors que, dans la forme habituelle, il est de 60 à 62 ans. Les âges de diagnostic extrêmes sont de 15 et 57 ans.
- Il existe une prépondérance masculine: 19 hommes pour 12 femmes, soit 61 %, alors que, dans cette tranche d'âge, c'est la proportion inverse qui est habituellement observée.
- Dans 3/4 des cas, le déficit en immunoglobulines est diagnostiqué avant ou en même temps que l'A.B. Ce diagnostic se fait habituellement à la suite d'infections à répétition. La durée moyenne qui sépare l'apparition clinique de l'hypogammaglobulinémie de celle de l'A.B. est de 8 ans.
- Il n'y a pas d'auto-anticorps dans le sérum de ces malades, ni dans le suc gastrique.
- L'étude histologique de la muqueuse gastrique montre les signes d'atrophie habituels, mais si les infiltrats inflammatoires contiennent beaucoup de lymphocytes, on ne trouve pas de cellules d'origine plasmatisque (plasmocytes).
- La gastrinémie est normale chez ces patients, comme chez ceux présentant une hypogammaglobulinémie isolée, alors qu'habituellement, au cours de l'A.B., elle est supérieure de 5 à 20 fois la normale (TRUDEAU - 63 - 83 - 116).
- Il existe fréquemment des épisodes de diarrhée et des signes de malabsorption

importants. Dans le cas rapporté par MANIGAND, le patient présente une jéjunite atrophique et une ostéomalacie secondaire à la malabsorption (84).

II - ANEMIE DE BIERMER ET DEFICIT ISOLE EN IMMUNOGLOBULINES A

1 - Fréquence

7 cas ont été rapportés dans la littérature (39 - 42 - 110 - 115 - 122).

2 - Caractéristiques

- l'âge moyen du diagnostic de l'AB est de 38 ans, les âges extrêmes sont de 14 et 78 ans;
- prépondérance masculine: 5 hommes pour 2 femmes;
- 4 sujets sur 5 ont des auto-anticorps; dans les deux autres cas ils n'ont pas été recherchés;
- Il existe un terrain familial certain.

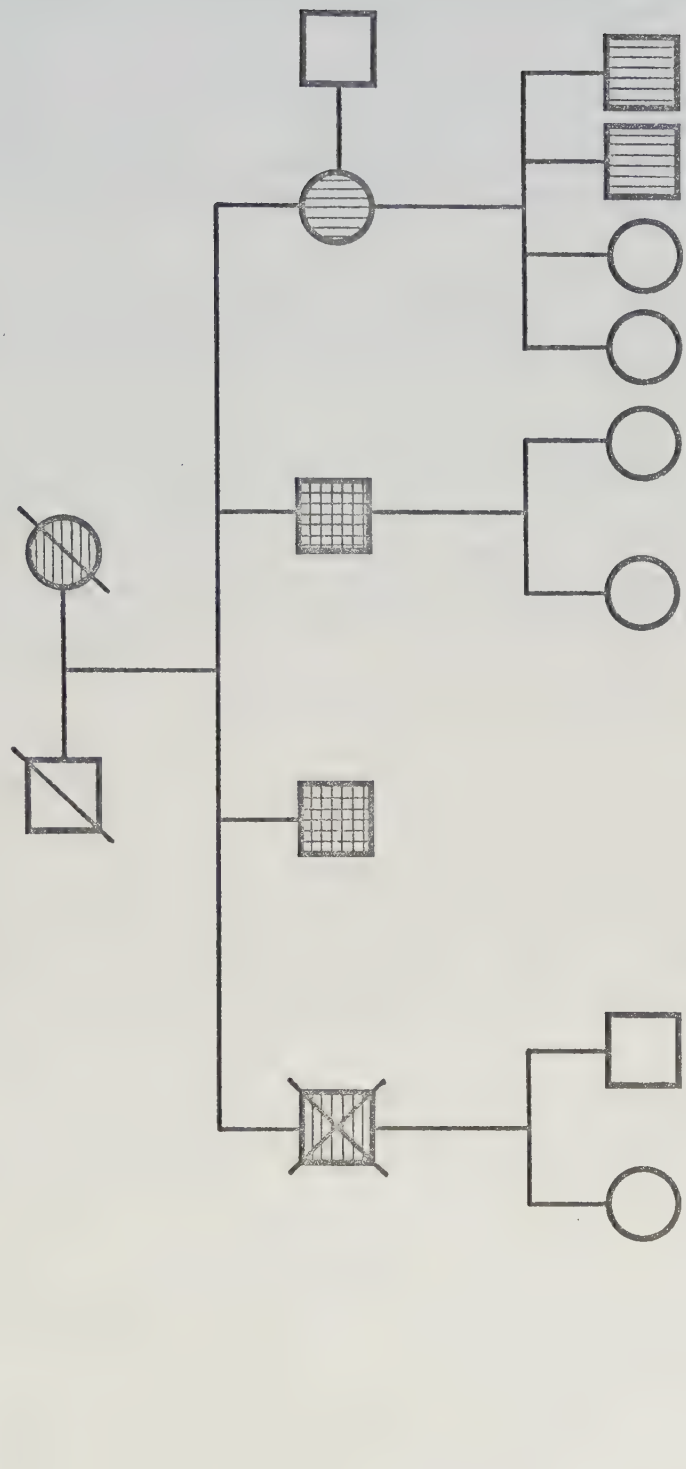
En effet, si dans deux cas il n'existe aucun antécédent familial (il s'agit de deux hommes relativement âgés, 43 et 78 ans, qui présentent également une gammopathie monoclonale de type IgG à chaînes Kappa - 110 - 42), dans les cinq autres cas il existe des antécédents, soit de déficit isolé en IgA, soit d'A.B., soit des deux.

- . Dans 1 cas (115), il n'y a pas d'antécédents de déficit immunitaire, mais le père et la grand'mère paternelle du patient sont atteints d'A.B.
- . Deux autres cas (39) concernent deux jumelles monozygotes dont la mère est biermérienne. Ces deux enfants ont également un déficit partiel en IgG.
- . Les deux derniers cas (122) sont intéressants car ils permettent d'envisager une probable transmission autosomique dominante pour le déficit en IgA et également pour l'A.B., les gènes concernés étant sans doute différents.

Dans cette famille, sur trois générations il existe (voir arbre généalogique - tableau n° 9):

- + 5 cas de déficit isolé en IgA
- + 4 cas d'AB (dont un décédé d'un cancer gastrique à 36 ans)
- + 2 cas d'association.
- Il semble possible qu'il puisse exister un lien génétique entre le déficit global en immunoglobulines, le déficit isolé en IgA et l'A.B. : DOUGLAS rapporte le cas d'une femme atteinte d'AB et d'hypogammaglobulinémie; ses deux filles présentent un déficit isolé en IgA sans AB; l'une d'entre elles possède des AC. antithyroïdiens (29).

(D'après Tomkin - 122)



Homme



Femme



Décédé



Décédé d'un
cancer gastrique



Anémie de BIERMER



Déficit en Ig A



A.B. et déficit
en Ig A associés

III - ANEMIE DE BIERMER ET IMMUNOGLOBULINES INTESTINALES

Des études immunocytochimiques ont été entreprises pour apprécier la répartition des cellules contenant des immunoglobulines au niveau de la muqueuse gastrique en particulier, et de toutes les muqueuses digestives en général, au cours de l'A.B.

Chez les sujets normaux, les cellules contenant des IgA sont proportionnellement les plus nombreuses dans la muqueuse gastrique.

ODGERS (97) met en évidence que chez les 3/4 des biermériens ces cellules sont réduites de 10 %, alors que les cellules contenant des IgG sont augmentées de 15 %. Le taux des immunoglobulines sériques est normal, celui du suc gastrique ne semble pas influencé par ces variations dans la distribution des cellules.

Ces travaux sont confirmés par ceux de SOLTOFF (114), qui montre de plus qu'il existe une variation identique au niveau de la muqueuse jéjunale. Au niveau de la muqueuse rectale, ODGERS avait trouvé également une diminution des cellules contenant des IgA, mais ceci n'est pas confirmé dans l'étude de SOLTOFF.

La signification de ces variations dans la répartition des cellules contenant des immunoglobulines au cours de l'A.B. est inconnue. La diminution des cellules contenant des IgA peut être primitive, et on peut alors évoquer sa responsabilité dans la pathogénie de la maladie, mais elle peut être aussi secondaire aux lésions gastriques. Contre cette deuxième hypothèse, ODGERS signale que ces variations n'ont pas été retrouvées chez les sujets atteints de gastrite atrophique simple sans A.B.

IV - DISCUSSION

L'A.B. est donc assez fréquemment associée à un déficit isolé ou global en immunoglobulines. L'hypogammaglobulinémie primitive acquise est une maladie relativement rare; compte tenu de sa fréquence et de celle de l'A.B., TWOMEY (124-125) estime que l'incidence de cette dernière ne devrait pas être supérieure à 1 cas sur 500 hypogammaglobulinémies, si l'association n'était le fait que du hasard.

Cette incidence devrait être encore plus faible si l'on tient compte de la rareté de l'A.B. avant 40 ans. Or, rappelons-le, l'âge moyen de diagnostic est dans ce cas de 34 ans.

Cette association n'est donc pas due au hasard, et il convient d'en étudier les rapports éventuels.

1 - L'A.B. peut-elle être la cause de l'hypogammaglobulinémie?

Il a été rapporté que le taux moyen des protéines sériques, et en particulier

des immunoglobulines, serait plus bas chez les biernériens que chez les sujets normaux (20 - 24 - 110 - 124). Deux mécanismes sont invoqués:

- trouble de la synthèse des immunoglobulines par carence en vitamine B₁₂ ,
- trouble de la synthèse par malabsorption et carence secondaire en éléments essentiels autres que la vit. B₁₂ .

Au cours de l'AB, il existe parfois des troubles de l'absorption des lipides et des sucres (80); ces troubles peuvent être en rapport avec des lésions histologiques de la muqueuse jéjunale: raccourcissement des villosités, infiltrats inflammatoires... (98).

Or, des constatations identiques sont faites dans les états d'hypogammaglobulinémie (rappelons la fréquente association syndrome coeliaque - hypogammaglobulinémie ou maladie de CRABBE et HEREMANS). L'AB pourrait donc entraîner le déficit en immunoglobulines par le biais de la malabsorption.

En fait, cette hypothèse n'est certainement pas la bonne, car le traitement vitaminique substitutif corrige les lésions histologiques jéjunales et la malabsorption au cours de l'A.B., mais dans aucun des cas rapportés il n'a corrigé l'hypogammaglobulinémie. Par ailleurs, la pathogénie de l'entéropathie hypogammaglobulinémique est inconnue, mais il semble plus probable que ce soit le déficit immunitaire qui est responsable de la malabsorption, et non l'inverse (87).

2 - Le déficit en immunoglobulines peut-il être la cause de l'atrophie gastrique?

L'hypogammaglobulinémie semble être fréquemment responsable d'une atrophie villositaire au niveau de la muqueuse jéjunale; on peut supposer que, de la même façon, elle est aussi responsable de l'atrophie de la muqueuse gastrique. Le mécanisme est discuté:

- on a envisagé le rôle des parasitoses intestinales, et en particulier de la lambliaose qui est très fréquemment retrouvée;
- le déficit en IgA sécrétoires, qui sont reconnues comme l'un des moyens de défense essentiels des muqueuses, peut entraîner une destruction progressive de la muqueuse gastrique par des agressions infectieuses répétées.

Ce déficit peut également permettre à des protéines alimentaires de pénétrer la muqueuse et de sensibiliser l'appareil lymphoïde. L'immunité de type cellulaire est en effet normale chez tous ces patients hypogammaglobulinémiques.

Le rôle du déficit en immunoglobulines dans la genèse des lésions gastriques est confirmé par deux études:

. TWOMEY (125) analyse 10 patients hypogammaglobulinémiques:

- . 4 présentent des troubles du type A.B. : achlorhydrie, atrophie gastrique, absence de sécrétion du F.I. ;

- . un 5ème présente une achlorhydrie et un déficit de la sécrétion du F.I., mais n'a pas d'atrophie gastrique.
- . JAMES (67) étudie 9 sujets hypogammaglobulinémiques avec le test de migration leucocytaire en présence de F.I. et met en évidence dans 4 cas une inhibition de la migration.

Il existe donc, au cours des hypogammaglobulinémies, une augmentation de l'incidence des anomalies gastriques, puisque, dans environ 50 % des cas, il existe des signes évoquant l'anémie de BIERMER.

3 - L'association AB - hypogammaglobulinémie est-elle due à un facteur héréditaire?

La fréquence avec laquelle cette association, ou l'une ou l'autre des deux affections isolées, sont retrouvées dans les familles des sujets atteints semble élevée, tout particulièrement pour le déficit isolé en IgA. L'observation de TOMKIN (tableau n° 9) évoque une transmission autosomique dominante des deux affections. Le fait qu'elles ne soient pas toujours retrouvées simultanément peut signifier:

- que la tare est transmise par deux gènes différents, peut-être portés par le même chromosome,
- ou, s'il s'agit d'un gène identique, que sa pénétrance est variable. Ainsi pourraient s'expliquer les quelques différences observées chez les deux jumeaux identiques décrites par GELFAND (39): l'une d'elles présente un déficit en IgA et en IgG, n'a pas d'auto-anticorps, tandis que sa soeur n'est déficitaire qu'en IgA et possède des AC anti-cellules pariétales et bloquant le F.I.

La nature de la ou des tares transmises est inconnue. TWOMEY (125) évoque une anomalie au niveau du système de la bourse de FABRICIUS qui, chez l'homme, est peut-être située au niveau des muqueuses digestives. Cette anomalie pourrait rendre compte des troubles histologiques et fonctionnels constatés. Un argument en faveur de cette hypothèse est la constatation, dans le cas rapporté par GIULANO (44), d'un taux de lymphocytes B de 2 % (moyenne de 11 % chez les témoins).

4 - L'A.B. associée à une hypogammaglobulinémie est-elle semblable à la forme classique?

Au cours de l'A.B. classique, la gastrinémie est très augmentée: 5 à 20 fois le taux normal (73 - 83 -116). La sécrétion de la gastrine est réglée en partie par un processus de feed-back lié à l'acidité gastrique: l'achlorhydrie des biermériens due à l'atrophie de la muqueuse fundique entraîne une hypersécrétion de gastrine par les cellules antrales qui ne sont plus freinées.

Ces données sont confirmées par les études histologiques: il existe une

hyperplasie des cellules G antrales, qui apparaissent dégranulées (4 - 101). De plus, ces cellules sont également mises en évidence en situation ectopique, et en nombre important, au niveau de la muqueuse fundique.

Dans l'A.B. associée à l'hypogammaglobulinémie, la gastrinémie est, par contre, normale ou même diminuée.

Si dans ce cas l'achlorhydrie ne stimule pas les cellules G, c'est que celles-ci sont probablement lésées. Cette hypothèse est confirmée dans le cas décrit par COWLING (25): chez ce malade, l'atrophie gastrique est multifocale, intéressant à la fois le fundus et l'antrum.

CONCLUSION

L'A.B. associée à l'hypogammaglobulinémie se caractérise donc:

- par l'âge précoce de diagnostic,
- par la prépondérance masculine,
- par le fait que les lésions atrophiques intéressent à la fois les muqueuses fundiques, antrales et jéjunales.

Ces particularités suggèrent que cette forme d'A.B. diffère dans sa pathogénie de l'A.B. classique.

ROLE DES PHENOMENES AUTO-IMMUNITAIRES

DANS LA PATHOGENIE DE L'ANEMIE DE BIERMER

La découverte d'auto-anticorps dirigés contre la muqueuse gastrique et le facteur intrinsèque, puis la mise en évidence de réactions immunitaires à médiation cellulaire en présence d'antigènes gastriques, ont fait supposer et même affirmer par quelques auteurs que l'A.B. était une maladie de mécanisme auto-immunitaire.

I - ARGUMENTS POSITIFS

A - LES CONSTATATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

L'infiltration lympho-plasmocytaire de la muqueuse gastrique, bien que peu spécifique, est considérée comme l'expression du conflit immunologique qui met aux prises localement les cellules immuno-compétentes et les cellules gastriques. En effet, cette infiltration d'éléments mononucléés représente le substratum commun à la plupart des maladies pour lesquelles on évoque une origine auto-immune.

B - LE ROLE PATHOGENE DES ANTICORPS ANTI-FACTEUR INTRINSEQUE

1 - Ce rôle a été soupçonné sur plusieurs constatations:

- les hétéro-anticorps anti-FI peuvent être responsables de rechutes chez les sujets traités par le FI de porc. Cette rechute est mise sur le compte de l'inactivation du F.I. par les anticorps;
- l'administration per os, à visée thérapeutique, de FI de porc donne de meilleurs résultats, du moins au début, que l'administration de FI ou de suc gastrique humain. Ceci est mis sur le compte des auto-AC anti-FI qui inactivent le FI humain;
- les patients ayant subi une gastrectomie sub-totale, en dépit d'une sécrétion de FI très basse, similaire à celle de l'A.B., absorbent la vit. B₁₂ deux fois mieux que les biermériens, parce qu'ils n'ont pas d'auto-AC.

- le passage transplacentaire d'AC-anti FI chez une mère biernérienne peut entraîner un déficit provisoire en FI chez le nouveau-né.

2 - Les ac- ANTI FI sériques semblent relativement inoffensifs, comme le prouvent:

- la présence d'AC en dehors de l'A.B.; ce fait, à vrai dire exceptionnel, montre néanmoins que les A.C. sériques peuvent être présents sans entraîner une abolition de la sécrétion de FI;
- l'immunisation de volontaires par des injections sous cutanées de FI de porc (GOLDBERG). Il apparaît des AC sériques, mais qui n'induisent pas de résistance à la thérapeutique orale par le FI de porc.

3 - Les AC anti-FI du suc gastrique paraissent beaucoup plus importants.

ROSE et CHANARIN (107) utilisent le test de SCHILLING en présence de FI et montrent que l'excrétion urinaire moyenne de la vit. B₁₂ est de:

- 19,3 % en l'absence d'AC.
- 14,4 % en présence d'AC sériques seulement
- 11,1 % en présence d'AC dans le suc gastrique seulement
- 8,4 % en présence d'AC à la fois dans le sérum et dans le suc gastrique.

4 - L'action pathologique des AC-anti FI du suc gastrique est affirmée par la mise en évidence d'une faible sécrétion de FI chez un certain nombre de biernériens. Ce FI est complexé par les AC et ne peut être révélé qu'après dissociation en milieu acide (46).

Cette constatation est importante, car une faible quantité de FI étant nécessaire pour assurer l'absorption des besoins quotidiens en vit B₁₂, on peut penser que si l'action inactivatrice des A.C. ne s'était pas manifestée, l'A.B. ne serait pas apparue dans ces cas.

Ce mécanisme pourrait être mis en jeu dans 25 % des cas d'après les chiffres publiés, mais les séries sont trop peu importantes pour porter actuellement un jugement définitif.

Les AC.-anti FI, et plus particulièrement ceux du suc gastrique, ont donc un effet pathologique direct: ils peuvent inhiber la sécrétion du FI, ou l'inactiver dans la lumière gastrique.

C - LA SIGNIFICATION DES ASSOCIATIONS MORBIDES

Nous avons constaté que l'A.B. est associée, avec une fréquence qui n'est pas due au hasard, à des maladies pour lesquelles on invoque également une origine auto-immune. L'association la plus fréquente est celle qui lie l'AB à la thyroïdite de HASHIMOTO, qui est considérée comme l'exemple le plus typique de maladie auto-immunitaire en pathologie humaine.

La coexistence de ces affections chez un même patient serait due à une tendance à former des A.C. spécifiquement dirigés contre ses propres organes. Cette perte de tolérance vis à vis des auto-antigènes serait génétiquement déterminée comme le montre la fréquence des cas familiaux dans les formes où existent des stigmates d'auto-immunité.

D - LA SIGNIFICATION DES FORMES JUVENILES

Les formes juvéniles de type adulte sont celles où les stigmates d'auto-immunité sont les plus importants: les AC anti-FI sont pratiquement constants; l'association à d'autres manifestations auto-immunes est très fréquente.

On peut donc penser que plus l'agression auto-immune est importante, plus le début de la maladie est précoce.

E - L'ACTION DES CORTICOIDES (CHANARIN - 20)

L'administration de corticoïdes aux biermériens a permis de constater:

- une diminution du taux des AC. anti-FI
- une régénération de la muqueuse gastrique
- une sécrétion de facteur intrinsèque,

ayant pour conséquence une augmentation de l'absorption de la vit. B₁₂ atteignant des chiffres voisins de la normale. Le traitement corticoïde a ainsi permis des rémissions cliniques de la maladie, mais avec rechute quelques temps après l'arrêt du traitement.

Cet effet assez spectaculaire des corticoïdes a été mis sur le compte de leur action immunosuppressive. Mais il est également possible que cet effet bénéfique ne soit dû qu'à leur activité anti-inflammatoire. En faveur de cette deuxième hypothèse, il faut noter que la réapparition de la sécrétion de FI précède souvent la diminution du titre des anti-corps, de plus, le même effet est obtenu chez les sujets qui n'ont pas d'AC-AFI sériques.

Nous n'avons pas connaissance de travaux ayant porté sur l'effet d'autres immunosuppresseurs, ou d'autres anti-inflammatoires.

*F - LA FREQUENCE ET LA SPECIFICITE DES REACTIONS IMMUNITAIRES A MEDIATION
CELLULAIRE*

Nous avons constaté que ces réactions à divers antigènes gastriques, et tout particulièrement au facteur intrinsèque, seraient présentes chez environ 90 % des biermériens. Ce caractère est assez spécifique de l'A.B., puisque ces réactions ne sont pas retrouvées chez les témoins (67) et qu'au cours de la gastrite atrophique chronique elles ne sont présentes que dans 20 % des cas environ (49 - 67 - 108).

G - LES RAPPORTS ENTRE LA GASTRITE ATROPHIQUE CHRONIQUE (G.A.C.) et l'A.B.

Ces deux affections sont à la fois très voisines et très différentes. Dans les deux cas :

- il s'agit de maladies dont l'incidence augmente avec l'âge,
- les lésions anatomiques macroscopiques et microscopiques présentent beaucoup de similitudes;
- les troubles fonctionnels sont comparables:
 - . déficit chlorhydro-peptique,
 - . déficit de sécrétion du facteur intrinsèque (104);
- il existe fréquemment des anticorps anti-cellules pariétales;
- l'association à des maladies auto-immunes est fréquente, mais tout de même beaucoup moins en ce qui concerne la G.A.C.
- il existe des réactions immunitaires à médiation cellulaire vis à vis d'antigènes gastriques, mais ces réactions sont néanmoins quatre fois moins fréquentes au cours de la G.A.C. (49 - 67 - 108).

Par ailleurs nous avons vu, en étudiant le rôle de l'hérédité dans l'A.B., qu'il existe une augmentation de l'incidence de l'atrophie gastrique et de l'achlorhydrie, c'est-à-dire du tableau de la G.A.C., dans les familles de biermériens.

Ces constatations posent le problème de la filiation possible entre ces deux affections. Nous pouvons penser que l'atrophie progressive de la muqueuse gastrique au cours de la G.A.C. entraîne un déficit progressif de la sécrétion de F.I. et, en conséquence, une malabsorption de la vitamine B₁₂ après plusieurs années d'évolution. Mais de nombreux arguments plaident contre cette filiation :

- la progression des lésions de la gastrite superficielle à l'atrophie gastrique n'est pas inéluctable; beaucoup de sujets restent stabilisés à un stade;

- la surveillance des malades atteints de G.A.C. montre rarement une évolution vers l'A.B.;
- si la sécrétion de F.I. est effectivement diminuée proportionnellement au degré d'atrophie gastrique, elle reste suffisante pour permettre une absorption de la vit. B₁₂ nécessaire à l'organisme (104).

Face à ces arguments discordants, nous émettons l'hypothèse que la G.A.C. existe peut-être sous deux formes:

- une forme évoluant vers l'A.B.
- une forme n'évoluant pas vers l'A.B.

Ces deux formes se distingueraient par l'existence ou non de stigmates d'auto-immunité: association à des maladies auto-immunes, hypersensibilité à médiation cellulaire vis-à-vis des antigènes gastriques, présence d'auto-anticorps.

En faveur de cette hypothèse, nous pouvons citer le travail de IRVINE (65) qui a suivi pendant une durée moyenne de 6 ans un groupe de 90 patients atteints de G.A.C. avec achlorhydrie associée à une maladie de type auto-immunitaire: maladie de HASHIMOTO, myxoedème, hyperthyroïdie, maladie d'ADDISON, diabète, vitiligo, etc... Dix-sept de ces malades (19 %) ont développé une malabsorption de la vitamine B₁₂ pendant la durée de surveillance. L'intervalle de temps séparant le diagnostic de G.A.C. de l'apparition de la malabsorption vitaminique varie entre 1 et 15 ans, avec une moyenne de 5 ans 1/2. Il est intéressant de remarquer que, dans ce groupe de 90 patients, il n'y avait que deux hommes.

Cette étude montre donc que les sujets atteints de cette forme de GAC, que l'on pourrait appeler G.A.C. auto-immune, présentent une prédisposition à l'A.B. La fréquence de cette forme est difficile à estimer. Si l'on tient compte de l'existence ou non de réactions immunitaires à médiation cellulaire, elle représenterait environ 20 % des G.A.C. (49 - 67 - 108).

II - ARGUMENTS NEGATIFS

1 - Les AC-AFI ne sont pas constants au cours de l'A.B.

Les A.C. sériques sont effectivement absents chez 40 % des biermériens; mais la mise au point de méthodes de recherche précises a montré que ces A.C. sont très fréquents dans le suc gastrique: 10 à 20 % des biermériens seulement n'ont pas d'AC-AFI, ni dans le sérum, ni dans le suc gastrique. Les raisons de cette absence nous échappent. Une hypothèse est possible: la sécrétion de FI étant totalement abolie, les cellules immuno-compétentes ne sont plus stimulées et ne produisent plus d'AC, tout en gardant cette possibilité en mémoire. Ce mécanisme a été vérifié pour les AC-ACP au cours des G.A.C. (121), mais non pour les AC-AFI. Deux cas de disparition secondaire des anticorps ont été rapportés par ZITTOUN (133) mais il s'agissait de malades présentant parallèlement un syndrome lympho-prolifératif, et qui recevaient probablement un traitement immuno-suppresseur.

2 - Les AC anti-FI sont parfois retrouvés chez des patients non biernériens

Les AC anti-FI sont très spécifiques de l'AB, mais quelques cas exceptionnels où ils survenaient en dehors de ce contexte ont effectivement été décrits:

- ROSE et CHANARIN (106- rapportent 11 cas, tous associés à une affection thyroïdienne:

- . dans 10 cas il s'agissait d'une hyperthyroïdie,
- . 9 de ces patients avaient des antécédents familiaux de maladie auto-immune
- . il s'agissait uniquement d'AC sériques dans 10 cas.

Ces patients ont été suivis pendant 3 à 7 ans, aucun n'a évolué vers l'A.B.

- HIFT (60) rapporte 4 cas survenant chez des Noirs africains qui présentaient une anémie mégalo-blastique par carence folique, une achlorhydrie et une faible sécrétion de FI.

L'auteur pense que ces AC sont secondaires aux lésions gastriques (achlorhydrie de cause inconnue: parasitoses, infections, malnutrition...).

3 - L'absence de spécificité des AC anti-cellules pariétales

On ne peut guère évoquer l'influence de ces A.C. dans la pathogénie de l'AB, en raison de leur manque de spécificité: ils sont très fréquents au cours des affections thyroïdiennes, au cours des gastrites chroniques simples, et on les trouve également, avec une fréquence non négligeable, chez des sujets normaux; cette fréquence augmente parallèlement à l'âge.

Ces A.C. sont donc probablement secondaires aux altérations de la muqueuse gastrique, qu'elles soient dues à la sénescence ou à l'intervention d'un facteur pathologique quelconque. L'expérimentation animale confirme ces faits: l'injection de sérum contenant des AC anti-cellules pariétales à des animaux n'entraîne pas d'achlorhydrie (GOLDBERG). Néanmoins, en raison de leur titre élevé au cours de l'A.B., ces AC ont peut-être un rôle pathogène en perturbant la régénération de la muqueuse gastrique, ou en aidant à la progression des lésions (22).

4 - A.B. et hypogammaglobulinémies

Un argument important contre le rôle que peuvent jouer les auto-AC dans la pathogénie de l'AB est la fréquence de l'association à une hypogammaglobulinémie. Dans ce cas, il n'y a pas d'AC et on ne peut donc invoquer leur rôle.

Mais nous avons vu que l'anémie pernicieuse associée à l'hypogammaglobulinémie montrait quelques différences par rapport à l'AB classique. D'autre part, l'immunité cellulaire n'est pas touchée par le déficit immunitaire, et elle peut donc, à elle seule, être responsable de l'auto-immunisation.

III - DISCUSSION

L'origine auto-immunitaire de l'A.B. est envisagée sur trois types d'arguments:

- l'infiltration lympho-plasmocytaire de la muqueuse gastrique,
- l'association fréquente à d'autres maladies auto-immunes,
- l'effet bénéfique des corticoïdes.

Le conflit auto-immunitaire se déroulerait au niveau de la muqueuse gastrique, aboutissant à sa destruction progressive. Deux types de mécanismes sont invoqués:

- le rôle de l'immunité humorale responsable de la production des A.C.
- le rôle de l'immunité à médiation cellulaire, responsable d'une hypersensibilité retardée aux antigènes de la muqueuse gastrique.

1 - L'immunité humorale

Si les AC. anti-cellules pariétales semblent être les témoins passifs de l'auto-immunisation, les AC anti-FI ont, par contre, un rôle actif au moins lorsqu'ils sont présents dans la lumière du tube digestif, en fixant les faibles quantités de FI encore sécrétées par la muqueuse. L'apparition des anti-corps anti-FI serait le facteur qui déclenche la transition entre la gastrite atrophique simple et l'A.B., filiation qui est supposée par quelques auteurs.

Mais les AC. anti-FI ne peuvent, à eux seuls, induire l'apparition de la gastrite atrophique: le passage transplacentaire des AC n'entraîne pas d'atrophie chez le nouveau-né; ces AC n'entraînent pas d'atrophie lorsqu'ils sont injectés à l'animal. De plus, l'absence d'AC lors de l'association AB- Hypogammaglobulinémie montre qu'ils ne jouent pas un rôle indispensable.

2 - L'immunité cellulaire

Les réactions d'hypersensibilité retardée sont très fréquentes et très spécifiques. Elles sont présentes dans les cas d'hypogammaglobulinémie. Elles sont absentes chez les quelques patients qui présentent des AC anti-FI sans A.B. (106).

L'expérimentation animale confirme ce rôle important: KROHN et FINLAYSON (70) immunisent des chiens avec du suc gastrique autologue ou homologue, associé à de l'adjuvant de FREUND; ces chiens développent une gastrite, alors que l'injection de l'adjuvant seul ne provoque aucune lésion.

Parallèlement à l'apparition de la gastrite, l'acquisition d'une immunité cellulaire contre les anti-gènes du suc gastrique est démontrée par des tests cutanés et l'inhibition de la migration des leucocytes. Les anti-corps anti-

cellules pariétales apparaissent deux semaines plus tard.

Ce travail démontre donc qu'il existe une réponse combinée, humorale et cellulaire, à l'immunisation par le suc gastrique, et suggère que la réaction cellulaire est primitive et essentielle, la réponse humorale n'étant que secondaire à l'apparition des lésions gastriques.

IV - CONCLUSION

Au terme de cette étude, l'existence d'une hypersensibilité retardée à médiation cellulaire vis-à-vis des antigènes de la muqueuse gastrique, semble être une des caractéristiques de l'A.B.

Mais le processus de mise en jeu de cette auto-immunisation cellulaire reste inconnu. Est-elle secondaire à des lésions gastriques préexistantes, comme le sont probablement les auto-anticorps? C'est possible, mais nous comprenons alors mal pourquoi elle n'est pas retrouvée avec une fréquence semblable au cours de la gastrite chronique simple. Est-elle primitive et nécessaire à la complète destruction de la muqueuse gastrique pour qu'apparaisse l'A.B.? Beaucoup d'arguments plaident en faveur de cette hypothèse, mais aucun n'est formel.

C O N C L U S I O N

Cette étude des rapports entre l'anémie de BIERMER et l'immunité nous a permis de mettre en évidence quelques caractères propres aux formes du sujet jeune:

- les anticorps anti-cellules pariétales, qui sont pratiquement constants dans la forme commune de l'adulte âgé, sont absents dans les formes de l'enfant et de l'adolescent;
- les anticorps anti-facteur intrinsèque sériques, qui ne sont présents que dans 60 % des cas de la forme commune, sont pratiquement constants chez l'enfant et l'adolescent;
- nous ne pouvons citer de chiffres concernant la fréquence de ces anticorps chez l'adulte jeune de 20 à 40 ans. Mais la présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque, soit dans le sérum, soit dans le suc gastrique, paraît être un fait pratiquement constant chez tous les biermériens;
- de même, la présence de réactions immunitaires à médiation cellulaire semble être presque constante chez tous les biermériens, quel que soit leur âge;
- la lecture des cas publiés dans la littérature nous a montré que les formes de l'adulte jeune, comme celles de l'enfant et de l'adolescent, se caractérisent par l'association fréquente avec des affections du groupe des maladies auto-immunes. Ce fait peut signifier que l'apparition précoce de l'A.B. traduirait l'existence de perturbations de type auto-immunitaire multiples, pouvant intéresser différents organes, et à transmission génétique peut-être liée au sexe, en raison de la prédominance féminine;
- l'association de l'A.B. à un déficit de l'immunité humorale est un autre caractère des formes de l'adulte jeune. Elle touche surtout des sujets de sexe masculin. Cette constatation doit faire rechercher, d'une part un déficit global ou partiel en immunoglobulines chez tous les jeunes biermériens, d'autre part une malabsorption de la vitamine B₁₂ chez les patients présentant un déficit de l'immunité humorale. L'association A.B. - déficit en IgA est particulièrement intéressante en raison d'un certain parallélisme de la transmission génétique, et devrait conduire à des enquêtes familiales, afin d'en préciser l'incidence.

En conclusion, les jeunes biermériens se caractérisent par la fréquence des perturbations immunitaires qu'ils présentent: le plus souvent de type réaction auto-immunitaire à divers organes, plus rarement à type de déficit de

l'immunité humorale. Ces constatations nous font émettre une hypothèse pathogénique résumée dans le tableau n° 10: l'A.B. du jeune sujet (enfant - adolescent - adulte de moins de 40 ans) serait déterminée génétiquement; une anomalie au niveau du génome entraînerait des perturbations dans le fonctionnement normal des mécanismes immunitaires, et tout particulièrement de ceux à médiation cellulaire. Ces perturbations seraient responsables d'auto-immunisations multiples, touchant notamment l'estomac et provoquant l'apparition d'une gastrite atrophique chronique auto-immune. L'évolution progressive des lésions gastriques entraînerait l'achlorhydrie et l'apparition des auto-anticorps anti-cellules pariétales et anti-facteur intrinsèque. L'apparition de ces derniers dans la lumière gastrique étant sans doute le facteur déclenchant la malabsorption vitaminique, en inhibant les faibles quantités de FI encore secrétées par la muqueuse atrophique, mais qui restaient néanmoins suffisantes.

Comme nous l'avons vu en étudiant le rôle de l'hérédité, il est possible que des facteurs liés à l'environnement interviennent à une ou plusieurs étapes de ce mécanisme, pouvant en accélérer l'évolution. La nature et le mode d'action de ces éventuels facteurs extrinsèques sont inconnus.

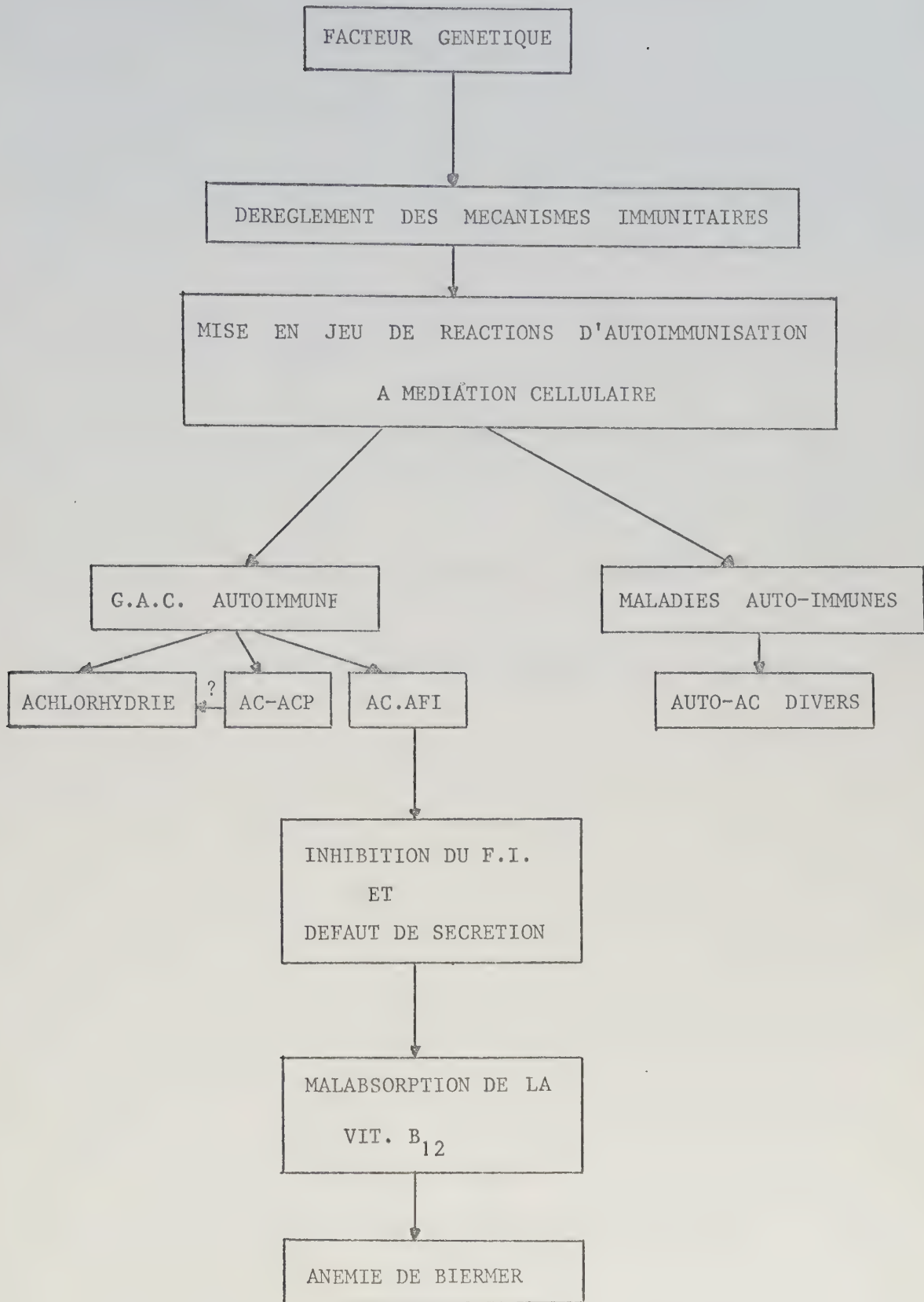


Tableau n° 10 - Anémie de BIERMER du sujet jeune : HYPOTHESE

PATHOGENIQUE

EVOLUTION DE L'ANEMIE DE BIERMER

ET CANCER DE L'ESTOMAC

Autrefois, l'A.B. était une maladie fatale dans un délai rapide. La moitié des patients mourraient lors de la première hospitalisation (131). Les autres évoluaient par poussées successives, interrompues par des périodes de stabilisation. Cette évolution dépassait rarement 3 ans, la mort survenait dans un état d'anémie extrême, avec mégalo blastose sanguine, métaplasie mégalo blastique de la rate et du foie (88).

I - EVOLUTION ACTUELLE DE L'A.B.

Depuis l'introduction de la thérapeutique par les extraits de foie, puis par la vit. B₁₂, l'évolution de l'A.B. est totalement transformée. Sous l'influence du traitement, la rémission clinique et hématologique est rapide; un état de santé normal est rétabli en quelques semaines; seuls les troubles neurologiques du syndrome neuro-anémique, lorsqu'ils existent, ne sont pas ou peu améliorés.

Cette rémission peut se prolonger indéfiniment, au prix d'un traitement d'entretien régulier: une injection mensuelle par voie intramusculaire de 1000 γ de vit. B₁₂ est suffisante.

L'évolution est marquée par trois types de risques:

1 - Les risques de rechute

Une nouvelle poussée anémique est de règle si le malade interrompt son traitement, mais après un délai souvent assez prolongé, correspondant à l'épuisement progressif des réserves de vit. B₁₂.

Les rechutes nerveuses représentent un risque plus grave, car elles apparaissent plus rapidement après l'arrêt du traitement, et elles sont plus difficilement réductibles que l'anémie après la reprise thérapeutique.

2 - Le risque de sénescence précoce

Les processus d'auto-immunisation sont considérés par certains comme les témoins de la sénescence; l'augmentation de la fréquence des A.C. anti-cellules pariétales parallèlement à l'âge en est une des manifestations.

Si ces processus apparaissent tôt dans la vie, comme c'est le cas dans l'A.B. et dans d'autres maladies auto-immunes, on peut craindre une sénescence précoce et, en corollaire, une mort prématurée. La canitie précoce des biernériens est peut-être l'une des expressions de cette sénescence.

Nous n'avons pas connaissance de chiffre portant sur l'âge moyen de décès des biermériens traités, mais rappelons l'enquête de WHITTINGHAM (129) qui met en évidence une augmentation significative de la mortalité chez les frères des biermériens. Puisque la tendance à l'auto-immunisation est probablement génétiquement transmise, elle se manifesterait dans les familles concernées par une mortalité précoce.

Si cette hypothèse est exacte, on peut donc craindre chez les biermériens une mort d'autant plus précoce que la maladie se sera révélée tôt.

3 - Les risques gastriques

a) *Les polypes bénins*

Ils existeraient dans 7 à 12 % des cas (28). Ils sont solitaires ou multiples, cliniquement latents (88). Leur importance serait négligeable s'ils ne représentaient pas parfois le point de départ d'un cancer, en particulier lorsqu'ils siègent sur le fundus.

b) *Le cancer gastrique*

Son apparition au cours de l'évolution de l'A.B. est considérée comme une complication classique de cette maladie. QUINCKE a décrit le premier cas en 1876. La fréquence et la nature de cette association restent discutées; elle n'est pas influencée par le traitement.

II - INCIDENCE DU CANCER GASTRIQUE AU COURS DE L'A.B.

1 - Etudes nécropsiques (20)

- En 1945, une étude importante de KAPLAN et RIGLER, portant sur 23.231 autopsies de sujets de plus de 45 ans, met en évidence 293 cas d'A.B., parmi lesquels 36 (12,3 %) sont associés à un cancer de l'estomac.

Chez les sujets non biermériens, le pourcentage n'est que de 4 %.

- Dans d'autres séries, les résultats varient de 0,7 à 12,9 %. Après revue des cas rapportés dans la littérature, CHANARIN estime cette fréquence à 5,2 % (109 cas/2115).

2 - Etudes radiologiques (20)

Selon les auteurs, la fréquence varie de 3,3 à 20 %. La moyenne est de 6,6 % (24 cas/366).

3 - Surveillance clinique prolongée (20)

Cette surveillance ne pouvant se faire que sur une période déterminée arbitrairement par les différents auteurs, l'incidence rapportée est inférieure à la fréquence réelle car certains patients n'ont pas encore développé la lésion. Les chiffres obtenus varient de 0,6 à 7,5 %; l'addition des séries publiées donne une fréquence moyenne de 2,3 % (200/8747) pour des périodes de surveillance variables.

L'incidence du cancer gastrique dans la population générale est difficile à exprimer de façon globale car, d'une part il existe d'importantes variations géographiques, d'autre part la fréquence diminue rapidement au fil des années dans tous les pays (AUDIGIER et LAMBERT - 2).

- . HITCHCOCK - 1955 (cité par LAMBERT - 73) rapporte quatre cas de cancer dans une série de 77 biermériens; après un calcul statistique, l'auteur estime que ce chiffre est 21,9 fois supérieur à l'incidence du cancer dans une population normale.
- . Peu d'études ont été faites en comparant les biermériens à une série témoin:
 - SIURALA (1959) donne les chiffres de 7,5 % et 3 %, soit 2,5 fois plus,
 - MOSBECH (1962) donne les chiffres de 5 % et 1,7 %, soit 3 fois plus.

Ces résultats montrent donc des différences très importantes. Quoi qu'il en soit, les biermériens semblent exposés au risque de cancer gastrique au moins trois fois plus que les sujets normaux.

III - INCIDENCE DE L'A.B. AU COURS DU CANCER DE L'ESTOMAC

En étudiant 622 cas de cancer gastrique, KUSTER (72) découvre 56 anémies de BIERMER, soit une fréquence de 9 %. Cette incidence est peut-être plus élevée si l'on tient compte du fait que l'A.B. peut se révéler postérieurement à la découverte du cancer. Ainsi:

- dans la série de UNGAR (126) concernant 60 cancers d'estomac, il existe:
 - . 1 cas d'A.B. connu antérieurement,
 - . 6 cas d'A.B. latentes, qui ne s'étaient pas encore révélées cliniquement, soit au total 7 cas sur 60 (12 %);
- dans la série de SHEARMAN (113), ce pourcentage est de 20 % (7 cas sur 35).

Donc l'A.B. est environ 100 fois plus fréquente chez les sujets atteints de cancer gastrique que dans la population normale.

IV - DELAI D'APPARITION DU CANCER GASTRIQUE

Il est variable, l'anémie pouvant se révéler plusieurs dizaines d'années avant le cancer, simultanément ou postérieurement à sa découverte.

Pour CHANARIN (20), 40 % des cas seraient diagnostiqués en même temps. L'anémie peut précéder le cancer de 1 à 23 ans, la moyenne étant de 6,5 années (5 - 91).

Le nombre des patients qui développent un cancer gastrique augmente avec le temps pendant lequel ils sont gardés sous observation. Donc, plus l'A.B. apparaît tôt dans la vie, plus le risque de cancérisation de l'estomac est important. Il n'existe pas encore, à notre connaissance, de données concernant le potentiel de cancérisation des formes juvéniles.

V - CARACTERES PARTICULIERS DU CANCER GASTRIQUE ASSOCIE A L'A.B.

Le cancer gastrique du biermérien semble montrer quelques particularités (20 - 72):

- dans 2/3 des cas, il se localise au fundus ou au corps de l'estomac,
- dans 75 % des cas, il est polypoïde,
- il est fréquemment multi-centrique dans son origine,
- il est rarement ulcéré (9 % des cas contre 64 % des cas de cancer sans achlorhydrie - KUSTER - 72),
- son degré de malignité semble plus faible que celui des sujets non biermériens,
- il est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme, bien que l'incidence de l'A.B. soit légèrement plus élevée dans le sexe féminin,
- il est découvert à un âge plus avancé que le cancer se développant sur un estomac non biermérien.

Ces particularités cliniques sont peut-être liées à un type histologique que l'on rencontre plus fréquemment au cours de l'A.B.

La plupart des cancers de la muqueuse gastrique peuvent être classés en deux groupes (2 - 73 - 123):

1 - Le type intestinal

C'est un cancer différencié, contenant des îlots de cellules intestinales (cellules à bordure en brosse), souvent associé à des lésions de gastrite

atrophique diffuse (88 % des cas), avec métaplasie intestinale (66 % des cas). La muqueuse entourant la tumeur n'est normale que dans 9 % des cas.

Ce cancer survient plus volontiers chez les sujets de plus de 50 ans; sa fréquence est estimée à 53 % des cas, mais elle serait en diminution (TUYNS, 123).

2 - Le type diffus

C'est un cancer indifférencié, sans îlots de cellules intestinales, beaucoup plus malin que le précédent, infiltrant la muqueuse, de type squirrheux. Il se développe souvent en un point limité de la muqueuse, le reste étant normal dans 45 % des cas. Les lésions associées de gastrite diffuse sont peu fréquentes, la métaplasie intestinale est rare (voir tableau n° 11).

Il survient plus volontiers chez l'adulte de moins de 50 ans; sa fréquence est estimée à 33 % (14 % des cancers étant inclassables) et elle est constante.

Le cancer gastrique survenant au cours de l'A.B. présente généralement les caractéristiques du type intestinal.

VI - NATURE DE CETTE ASSOCIATION

1 - Etudes familiales

- La fréquence du cancer de l'estomac dans les familles de biermériens serait 3 fois plus élevée que chez les témoins (3,2 % contre 1,1 %). (MOSBECH cité par CHANARIN - 20).
- La fréquence de l'A.B. dans les familles de patients atteints de cancer gastrique serait également 3 fois plus élevée (2,4 % contre 0,7 % - MACKLIN, cité par CHANARIN)

Il y aurait donc un lien génétique commun à l'A.B. et au cancer de l'estomac.

2 - Etude des groupes sanguins

Comme dans l'A.B., la fréquence du groupe sanguin A est plus élevée chez les sujets atteints de cancer gastrique. Celle du groupe O est diminuée (72).

Le risque de dégénérescence serait donc peut-être plus élevé chez les biermériens du groupe A que chez les autres.

En fait, il semble que ce caractère n'est pas spécifique au cancer associé à l'A.B., mais qu'il est commun à tous les cancers gastriques (16). Dans cette hypothèse, le groupe sanguin A serait lié à un facteur inconnu prédisposant

TABEAU n° 11 - COMPARAISON ENTRE CANCER GASTRIQUE DE TYPE INTESTINAL
ET CANCER DE TYPE DIFFUS

(D'après les données de LAMBERT (73), TUYNS (123))

		Cancer de TYPE INTESTINAL	Cancer de TYPE DIFFUS
Fréquence		53 % en diminution	33 % constante
Age de survenue		> 50 ans	< 50 ans
Différenciation		+ +	-
Malignité		+ +	+ + +
Association avec	Muqueuse gastrique normale	9 %	45 %
	Gastrite diffuse	88 %	45 %
	Gastrite avec zones de métaplasie intestinale	66 %	24 %
	Anémie de BIERMER	+ +	-

à chacune des deux affections séparément. Ce facteur commun pourrait être, par exemple, une tendance à l'atrophie gastrique.

3 - Rapports avec l'atrophie gastrique

Le cancer de l'estomac semble aussi particulièrement fréquent chez les sujets atteints de gastrite atrophique chronique simple, c'est-à-dire sans malabsorption de la vitamine B₁₂.

- CHELI (23) suit pendant 11 à 18 ans un groupe de 363 patients, et il constate que la mort est due à un cancer gastrique dans 13 % des cas où le bilan primitif avait mis en évidence une atrophie gastrique. Le temps moyen séparant les diagnostics d'atrophie et de cancer gastrique est de 8 ans;
- pour WALKER (127) l'incidence du cancer au cours de la gastrite atrophique chronique simple est de 10 %;
- UNGAR (126) étudie la fréquence des anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales au cours du cancer gastrique et la trouve semblable à celle des sujets témoins de même âge et même sexe.

Ces deux derniers auteurs concluent que c'est la gastrite atrophique qui est le dénominateur commun sous-jacent à la prédisposition au cancer gastrique, observée à la fois au cours de l'A.B. et au cours de la gastrite atrophique chronique simple, indépendamment des phénomènes auto-immunitaires accompagnant l'A.B. Ces résultats ne sont pas confirmés par ceux de HITCHCOCK (cité par LAMBERT - 73) qui montre que si le cancer est effectivement 4,5 fois plus fréquent chez les sujets achlorhydriques ou hypochlorhydriques, il est 21,9 fois plus fréquent au cours de l'A.B.

Face à ces résultats discordants, peut-être dûs en partie à des différences dans la sélection des malades, on ne peut conclure si la fréquence de la dégénérescence est plus élevée au cours de l'A.B. ou au cours de la gastrite atrophique chronique simple. Ces fréquences apparaissent en fait semblables dans plusieurs séries.

De ce fait, la prévalence de l'atrophie gastrique étant de 10 à 30 % dans la population générale en fonction de l'âge, celle de l'A.B. étant très inférieure à 1 %, le cancer compliquant une gastrite atrophique simple est 10 à 30 fois plus fréquent que celui compliquant l'A.B.

4 - Rôle de la métaplasie intestinale (4 -23 - 103)

Le type intestinal de cancer gastrique est caractérisé par son association à des zones de métaplasies intestinales de la muqueuse atrophique, mais il n'existe pas de preuve formelle que c'est la dégénérescence d'une zone métaplasique qui est à l'origine du cancer, bien que cela soit probable. Il a également été rapporté que la muqueuse métaplasique montre une particulière aptitude à croître anormalement et à former des polypes bénins. Ces polypes sont fréquents au cours

de l'A.B. (7 à 12 % des cas) et ils pourraient être les intermédiaires entre la métaplasie et le cancer de type intestinal.

Dans cette perspective, les constatations de BARTHELEMY (4), montrant que la métaplasie intestinale est fréquente et importante au niveau du fundus de l'estomac au cours de l'A.B., sont donc particulièrement intéressantes.

L'auteur constate également que les lésions de la gastrite atrophique chronique simple, par comparaison à celles de l'A.B., sont plus volontiers multifocales, que la métaplasie est proportionnelle à l'altération de la muqueuse, qu'on la rencontre là où l'atrophie est la plus intense, qu'il n'y a pas de répartition topographique précise dans l'estomac, mais que, néanmoins, elle paraît plus fréquente au niveau de l'antrum.

Ces constatations amènent deux remarques:

- si la métaplasie intestinale est à l'origine de la dégénérescence, et si elle est plus importante au cours de l'A.B., on comprend pourquoi le cancer gastrique est plus fréquent chez le biermérien que chez le sujet atteint de gastrite atrophique chronique simple;
- la métaplasie intestinale se limite au fundus dans l'A.B., elle est plus volontiers antrale au cours de la gastrite atrophique. Ceci rend compte du fait que le cancer de type intestinal compliquant l'A.B. a une localisation fundique préférentielle, alors que le cancer compliquant la gastrite atrophique chronique simple devrait être plus souvent antral.

Conclusion: le cancer gastrique apparaissant au cours de l'évolution d'une A.B. n'est pas une complication propre à cette maladie, mais une complication de la gastrite atrophique chronique qui existe chez les biermériens, mais qui est beaucoup plus fréquente chez des sujets indemnes de cette affection. La métaplasie intestinale de la muqueuse gastrique est accusée d'être responsable de la dégénérescence dans les deux cas. La seule différence constatée est la localisation fundique préférentielle du cancer se développant au cours de l'A.B.

VII - CONSEQUENCES PRATIQUES : LA SURVEILLANCE DES BIERMERIENS

Si la fréquence de la cancérisation de l'estomac au cours de l'A.B. est discutée, elle est néanmoins élevée et le risque est au moins trois fois supérieur à ce qu'il est chez un sujet normal. Ce risque est encore accru:

- si l'A.B. s'est révélée à un âge précoce, donc que l'évolution est plus longue,
- si le biermérien est de sexe masculin,
- peut-être s'il appartient au groupe sanguin A.

La malignité du cancer de type intestinal compliquant l'A.B. est moindre que celle du type diffus; néanmoins son évolution est assez rapidement mortelle et

le pronostic dépend surtout de la précocité du diagnostic. Il se pose donc le problème de la surveillance de ces malades et du dépistage de ce cancer.

1 - Les signes cliniques sont atypiques ou trop tardifs.

- La dyspepsie est peu spécifique et banale, surtout chez un sujet atteint d'une gastrite atrophique;
- l'amaigrissement et l'altération de l'état général sont trop tardifs et signifient déjà un cancer évolué;
- la douleur est généralement absente, car en raison de l'achlorhydrie, ces cancers ne sont pas ulcérés;
- les symptômes de sténose digestive sont absents ou très tardifs en raison de la localisation fundique, sauf si la tumeur est près du cardia.

Donc l'apparition du cancer et son évolution primitive sont le plus souvent silencieuses.

2 - Les signes biologiques

Ils ne sont pas spécifiques, mais néanmoins très évocateurs. La constatation, au cours de l'évolution d'une A.B.:

- d'une légère déglobulisation ou d'une anémie hypochrome,
- d'une leucocytose à polynucléaires en l'absence d'infection connue,

doit faire entreprendre un bilan radiologique et endoscopique. Ces cancers sont en effet fréquemment hémorragiques et surinfectés.

3 - La surveillance de ces malades

Elle doit faire appel à des examens systématiques réguliers:

- numération globulaire et formule sanguine bi-annuelles,
- examen radiologique et/ou endoscopique tous les ans, de l'estomac.

En raison de la localisation haute de ces cancers, la fibroscopie annuelle est sans doute la meilleure méthode de surveillance et le meilleur moyen de diagnostic d'un cancer au début.

C O N C L U S I O N S

A propos d'une observation de maladie de BIERMER authentique, survenue chez un homme de trente-trois ans, nous reprenons l'étude des divers facteurs étiologiques connus dans cette maladie, et plus particulièrement l'étude des facteurs les plus fréquents dans les formes juvéniles.

D'une façon générale, il apparaît que les maladies de BIERMER qui surviennent avant l'âge de quarante ans sont rares (moins de 10 % des cas), et qu'elles touchent surtout les femmes.

Les antécédents familiaux d'anémie de BIERMER sont vraisemblablement plus fréquents dans ces formes juvéniles que dans les formes communes, encore que ceci soit difficile à chiffrer.

Nous nous sommes assez longuement arrêté à l'étude des maladies éventuellement associées, et plus particulièrement à l'étude des maladies dont le caractère auto-immun peut être envisagé. Il apparaît, là encore, que ce "contexte immunitaire" est plus fréquent chez les jeunes biermériens que chez ceux de plus de quarante ans.

Enfin, le risque de cancérisation gastrique menace, on le sait, tout biermérien. Pour un sujet de moins de quarante ans, la longue durée de l'évolution prévisible rend ce risque encore plus redoutable, et par conséquent encore plus attentive la surveillance qui vise à dépister rapidement cette dégénérescence.

Le Président de la Thèse:

J. PASQUIER

Vu, le Directeur de l'U.E.R.

GRANGE-BLANCHE

Vu et permis d'imprimer

LYON, 1e 30 Décembre 1975

Le Premier Assesseur

B. SALLE

Le Président de l'Université Claude-Bernard
Pour le Président, le Premier Vice-Prési-
dent

Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

R. TOURAINÉ

B I B L I O G R A P H I E

1 - ANDRE R. -

Etat actuel, traitement, surveillance et pronostic de
l'anémie de BIERMER.
Rev. Prat., 1966, 16, 14, 1927-1942.

2 - AUDIGIER J.C., LAMBERT R. -

Epidémiologie des cancers du tube digestif.
Arch. Mal. App. Dig., 1974, 63, 413-432.

3 - ARTHUR L.J. -

Juvenile Pernicious anemia.
Proc. R. Soc. Med., 1972, 65, 728-729.

4 - BARTHELEMY C. -

Etude histologique de la muqueuse gastrique au cours de l'anémie
pernicieuse.
Thèse, LYON, 1974, n° 380.

5 - BARTHES M. -

A propos d'un cas de cancer gastrique sur maladie de BIERMER.
Thèse Montpellier, 1974, n° 109.

6 - BATTIN J. -

Etude d'une maladie de BIERMER infantile.
Arch. Fr. Pédiatr., 1971, 28, 886.

7 - BERNADES P. -

Le point actuel sur le cancer de l'estomac.
Conc. Méd., 1975, 97, 41, 6557-6568.

8 - BERTHAUX P., GOUST J.M., MOULIAS R., DEVILLECHABROLLE A., -

Etude des anomalies auto-immunes dans 70 cas de myxoedème idiopa-
thique.
Ann. Méd. interne, 1972, 123, 12, 1063-1068.

9 - BESANCON F. -

Les anémies mégalo-blastiques du premier âge.
Sem. Hôp. Paris, 1964, 40, 19, 1143-1147.

10 - BILSKI-PASQUIER G. -

Diagnostic clinique et hématologique des anémies mégalo-blastiques
de l'adulte.
Rev. Prat., 1966, 16, 14, 1917-1924.

11 - BOTHIER F. -

Diagnostic d'une anémie - 3ème partie: les anémies hyperchromes.
Cah. méd. lyonn., 1972, 48, 14, 1491-1496.

12 - BOULEY M. -

Relations entre anémie de BIERMER et myxoedème: mise au point
à propos d'une observation personnelle.
Thèse, Paris, St Antoine, 1972, n° 94.

13 - BOUSSER M.G. -

Les anémies mégaloblastiques.
Vie méd., 1971, 5, 441-450.

14 - BRASSINE A. -

Malabsorption réversible de la vitamine B₁₂ liée au facteur intrin-
sèque dans l'anémie pernicieuse.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1975, 15, 1, 107-118.

15 - BRUNET P. -

Syndrome neuro-anémique et manifestations nerveuses de la carence
en vitamine B₁₂.
Gaz. Méd. de France, 1970, 77, 11, 2447-2452.

16 - CALLENDER S. -

ABO blood groups in patients with gastric carcinoma associated
with pernicious anemia.
Gut, 1971, 12, 465-467.

17 - CASTLE W.B. -

Current concepts of pernicious anemia.
Amer. J. med., 1970, 48, 5, 541, 548.

18 - CASTLE W.B. -

Achylia gastrica in retrospect.
Amer. J. med. Sci., 1974, 267, 1, 25-29.

19 - CHALOPIN J.M., EKLADIOS E., REVILLARD J.P., BONNET M.C., BETUEL H., CREYSSSEL R.

Anticorps lymphocytotoxiques dans les gammopathies monoclonales
idiopathiques ou réactionnelles.
LYON Med., 1975, 234, 507-514.

20 - CHANARIN I. -

The megaloblastic anemias.
Blackwell edit., Oxford, 1969.

- 21 - CHANARIN I. -
Pernicious anemia as an autoimmune disease.
Brit. J. Haemato., 1972, 23, 101.
- 22 - CHANARIN I., JAMES D. -
Humoral and cell. mediated intrinsic-factor antibody in pernicious anemia.
Lancet, 1974, 1, 1078-1080.
- 23 - CHELI R., SANTI G., CIANCAMERLA G., CANCIANI G. -
A clinical and statistical follow-up study of Atrophic gastritis.
Am. J. Dig. Dis., 1973, 18, 12, 1061-1065.
- 24 - CREYSSEL-BELLEMIN Henriette -
Etude statistique de 147 cas d'anémie de BIERMER.
Thèse, LYON, 1963, n° 67.
- 25 - COWLING D.C. -
Pernicious anemia - like syndrome with immunoglobulin deficiency.
Med. J. Aust., 1974, 1, 15-17.
- 26 - DAUSSET J. -
HL-A et maladies.
Nouv. Press. med., 1974, 3, 9, 499-501.
- 27 - DAWSON A.A., OGSTON D. -
The effect of age on the diagnostic value of greying of the hair in Addisonian pernicious anemia.
Gerontologia Clinica, 1972, 14, 5, 317-320.
- 28 - DEBRAY C., COUTURIER D., PERREAU G. -
Polypes de l'antre au cours d'une anémie de BIERMER. Antrectomie.
Sem. Hôp., 1974, 50, 41, 2512-2514.
- 29 - DOUGLAS, GOLDBERG -
Agammaglobulinemia and coexistent pernicious anemia.
Clin. Exp. immunol., 1970, 6, 181.
- 30 - DUHEILLE J., NICOLAS J.P., CUIILLERE P. -
Corrélations immunologiques chez des sujets porteurs d'auto-anti-corps multiples (anti-organes et anti-facteur intrinsèque).
C.R. Soc. Biol., Paris, 1968, 162, 213-217.
- 31 - DUHEILLE J., LECLERE J., NICOLAS J.P., WEBER M. -
Anémie de BIERMER, thyroïdite chronique et épidermolyse bulleuse polydysplasique. Considérations immunologiques et génétiques.
Ann. méd. int., 1971, 122, 4, 541-546.

32 - DUHAMEL G. -

Les aspects actuels de la maladie de BIERMER.
Conc. Méd., 1971, 93, 19, 3516-3525.

33 - DUPOIRIEUX J., MARTIN J., MUR J.M. -

Les anémies graves de l'adulte.
Conc. Méd., 1974, 96, 36, 5421-5434.

34 - FAIRFAX A.J., LEATHAM A. -

Idiopathic heart block : association with vitiligo, thyroid disease, pernicious anemia and diabetes mellitus.
Brit. med. J., 1975, 4, 322-324.

35 - FINLAYSON M.D.C., FAUCONNET M.H., KROHN K. -

In vitro demonstration of delayed hypersensitivity to gastric antigens in pernicious anemia.
Am. J. Dig. Dis., 1972, 17, 7, 631-638.

36 - FIXA B., THIELE H.G., KOMARKOVA O., NOZICKA Z. -

Gastric autoantibodies and cell-mediated immunity in pernicious anemia. A comparative study.
Scand. J. Gastroenterol., 1972, 7, 237-240.

37 - FUJIMARA K. -

The gastric antibodies (intrinsic factor antibody and parietal-cell antibody,) and their clinical significances . Pernicious anemia and atrophic gastritis.
Hiroshima J. med. Sci., 1973, 22, 2-3, 221-263.

38 - GAIDAMOUR C. -

Quand l'anémie de BIERMER porte un masque.
Conc. Med., 1972, 94, 40, 6437-6442.

39 - GELFAND E.W., BERKEL A.J., GODWIN H.A. -

Pernicious anemia, hypogammaglobulinaemia and altered lymphocyte reactivity. A family study.
Clin. Exp. Immunol., 1972, 11, 187-199.

40 - GHAZI H.A. -

Pernicious anaemia and rheumatoid arthritis.
Brit. Med. J., 1972, 1, 144-145.

41 - GHOSH M.L. -

Combined pernicious anemia and thyrotoxicosis in non-identical twins.
J. Irish Med. Assoc., 1974, 67, 120-122.

42 - GINSBERG A., MULLINAX F. -

Pernicious Anemia and monoclonal gammopathy in a patient with IgA deficiency.
Am. J. Med., 1970, 48, 787-791.

43 - GIRWOOD R.H., EASTWOOD M.A., FINLAYSON M.D.C. -

Pernicious anemia as a cause of infertility in twins.
Lancet, 1971, 1, 528-530.

44 - GIULANO V.J. -

Polymyositis in a patient with acquired hypogammaglobulinemia.
Amer. J. Med. Sci., 1974, 268, 1, 53-56.

45 - GOLDBERG L.S. -

The auto-immune aspects of pernicious anemia.
Amer. J. Med., 1969, 46, 4, 489-494.

46 - GOLDBERG L.S., BLUESTONE B. -

Hidden gastric antibodies to intrinsic factor in pernicious anemia.
J. Lab. Clin. Med., 1970, 75, 3, 449-456.

47 - GOLDBERG L.S., CUNNINGHAM J.E., TERASAKI P.I. -

Lymphocytotoxins and pernicious Anemia.
Blood, 1972, 39, 862-865.

48 - GOLDSTEIN D.E., DRASH A., GIBBS J., BLIZZARD R.M. -

Diabetes mellitus: the incidence of circulating antibodies against thyroid, gastric and adrenal tissue.
J. pediatr., 1970, 77, 2, 304-306.

49 - GOLDSTONE A.H. -

The effect of gastric antigens on the in vitro migration of leucocytes from patients with atrophic gastritis and pernicious anemia.
Clin. Exp. Immunol., 1973, 14, 501-508.

50 - GUILLAUSSÉAU P.J., LAINÉE J., AUBERT P. -

Les diverses variétés d'anémie au cours de l'insuffisance thyroïdienne.
Nouv. Press. Méd., 1975, 4, 3, 181-184.

51 - GUTMANN L., CROSBY T.W., TAKAMORI M., MARTIN J.D. -

The Eaton-Lambert syndrome and auto-immune disorders.
Amer. J. Med., 1972, 53, 3, 354-356.

52 - GRUNNET I., HOWITZ J., REYMAN F., SCHWARTZ M. -

Vitiligo and pernicious anemia.
Arch. Derm., 1970, 101, 82-85.

53 - HALL C.A., BEEBE R.T. -

Early onset of pernicious anemia in two siblings: genetic and auto-immune aspects.
Brit. J. Haematol., 1973, 25, 6, 751-756.

54 - HAROUSSEAU J.L. -

Anémie de BIERMER.
Rev. Méd., 1975, 10-11, 763-770.

55 - HARRISON T.R. -

Principes de médecine interne.
Flammarion, 1972, 6ème édition.

56 - HAUSAMEN T.U. -

Sulla patogenesi immunitaria della gastrite cronica atrofica con e senza anemia perniciosa.
Minerva Med., 1973, 64, 76, 3975-3981.

57 - HERBEUVAL R., DUHEILLE J., CUNY G. -

Anticorps anti-estomac et vieillissement.
Presse Méd., 1967, 75, 15, 731-735.

58 - HERBEUVAL R., DUHEILLE J., NICOLAS J.P. -

Multiplicité et signification des auto-anticorps dans les anémies mégalo-blastiques.
Presse Med., 1968, 76, 42, 1995-1998.

59 - HERBEUVAL R., MAYER G. -

Les auto-anticorps en hématologie.
32ème Congrès de médecine - Marseille, 1973, volume 1 : problèmes immunologiques en Médecine Interne. MASSON et Cie Editeurs, p. 155-180.

60 - HIFT W., MOSHAL M.G., PILLAY K. -

Megaloblastic anaemia, achlorhydria, low intrinsic factor and intrinsic factor antibodies in the absence of pernicious anaemia.
Lancet, 1973, 1, 570-573.

61 - HIPPE E., JENSEN K.B. -

Hereditary factors in pernicious anemia and their relation to serum-immunoglobulin level and age at diagnosis.
Lancet, 1969, 721-722.

62 - HOWITZ J., SCHWARTZ M. -

Vitiligo, achlorhydria and pernicious anemia.
Lancet, 1971, 1, 7713, 1331-1334.

63 - HUGHES W.S., BROOK F.P., CONN H.O. -

Serum gastrin levels in primary hypogammaglobulinemia and pernicious anemia. Studies in adults.
Ann. Intern. Med., 1972, 77, 5, 746-750.

64 - IRVINE W.J., CLARKE B.F., SCARTH L. -

Thyroid and gastric autoimmunity in patients with diabetes mellitus.
Lancet, 1970, 2, 163-168.

65 - IRVINE W.J., CULLEN D.R., MAWHINNEY H. -

Natural history of autoimmune achlorhydric atrophic gastritis.
A 1-15 year follow-up study.
Lancet, 1974, 7879, 482-485.

66 - ISOKOSKI M., KROHN K., VARIS K., SIUBALA M. -

Parietal cell and intrinsic factor antibodies in a finnish rural population sample.
Scand. J. Gastroenterol., 1969, 4, 6, 501-507.

67 - JAMES D., ASHERSON G., CHANARIN I. -

Cell mediated immunity to intrinsic factor in autoimmune disorders.
Brit. Med. J., 1974, 4, 494-496.

68 - KATZ M., LEE S.K., COOPER B.A.-

Vitamin B₁₂ malabsorption due to a biologically inert intrinsic factor.
N. Engl. J. Med., 1972, 287, 9, 425-429.

69 - KORNSTAD L., MOEN T. -

Immunological diagnosis in Pernicious Anemia.
T. Norske Laegeforen, 1974, 94, 19-20, 1240-1243.

70 - KROHN, FINLAYSON -

Interrelations of humoral and cellular immune responses in experimental canine gastritis.
Clin. Exp. Immunol., 1973, 14, 2, 237-245.

71 - KURZ R., KOLLER A., GLATZL J. -

Kongenitale perniziöse Anämie.
Pädiatr. u. Pädol., 1975, 10, 2, 192-199.

- 72 - KUSTER G.G.R., REMINE W.H., DOCKERTY M.B. -

Gastric cancer in pernicious anemia and in patients with and without achlorhydria.
Ann. Surg., 1972, 175, 5, 583-589.

- 73 - LAMBERT R. -

Chronic gastritis. A critical study of the progressive atrophy of the gastric mucosa.
Digestion, 1972, 7, 83-136.

- 74 - LAMPERT F., HARMS K., BIDLINGMAIER F. -

Pernicious anemia with dermatologic and neurologic involvement in a 10 year old boy.
Monatsschr. Kinderheilkde, 1974, 122, 5, 217-220.

- 75 - LAMPKIN B.C., SCHUBERT W.K. -

Pernicious anemia in the second decade of life.
J. Pediat., 1968, 72, 3, 387-390.

- 76 - LAMY M., FESSARD C. -

Les anémies mégalo-blastiques de l'enfant.
Rev. Prat., 1966, 16, 14, 1961-1964.

- 77 - LANGUILLAT J.M., BOULARD M., LANGUILLAT N. -

Données récentes sur le métabolisme et le mode d'action de la vitamine B₁₂.
Conc. Méd., 1973, 95, 27-28, 4697-4708.

- 78 - LE PRISE P.Y., ZITTOUN J. -

Anémie pernicieuse juvénile chez un garçon de 17 ans.
Nouv. Press. Méd., 1974, 3, 44, 2633-2634.

- 79 - LEREBoullet J. -

Avant-propos.
Rev. Prat., 1966, 16, 14, 1883-1885.

- 80 - LINDENBAUM J., PEZZIMENTI J.F., SHEA N. -

Small-intestinal Function in Vitamin B₁₂ deficiency.
Ann. intern. Med., 1974, 80, 3, 326-331.

- 81 - LINQUETTE M., FOSSATI P., DECOULX M. -

L'insuffisance cortico-surrénale idiopathique et ses associations morbides.
Rev. Fr. Endocrin. clin., 1972, 13, 43-55.

- 82 - MACCUISH A.C., URBANIAK S.J., GOLDSTONE A.H., IRVINE W.J. -

PHA responsiveness and subpopulations of circulating lymphocytes in pernicious anemia.
Blood, 1974, 44, 6, 849-855.

- 83 - MACGUIGAM J.E., TRUDEAU W.L. -

Serum gastrin concentrations in Pernicious Anemia.
New Engl. J. Med., 1970, 282, 7, 358-360.

- 84 - MANIGAND G., SELIGMAN M., FOULON D. -

Hypogammaglobulinémie primitive et anémie de BIERMER.
Nouv. Press. Med., 1974, 3, 33, 2087-2089.

- 85 - MARTIN M. -

Anémie mégaloblastique et myxoedème. Etudes immunopathologiques.
Thèse Montpellier, 1970, n° 75.

- 86 - MINAIRE Y., LAMBERT R., VAGNE M. -

La sécrétion gastrique.
Cah. med. lyon., 1971, 47, 1ère partie: 36, 4029-4042
2ème partie: 37, 4179-4190.

- 87 - MODIGLIANI R., BERNIER J.J. -

Les entéropathies des déficits primaires en immunoglobulines de l'adulte.
39ème Congrès de Médecine - Marseille, 1973.
Volume 1 = problèmes immunologiques en Médecine Interne.
MASSON et Cie, Editeurs, p. 97-125.

- 88 - MONGIN M., CARCASSONNE Y., OLMER J. -

Anémies hyperchromes.
Encyclopédie médico-chirurgicale, 1966, San (1) 002 A.10.

- 89 - MOULIAS R., GOUST J.M., DEVILLE-CHABROLLE A. -

Le test de migration des leucocytes du sang périphérique (T.M.L.)
(un nouveau test d'hypersensibilité retardée "in vitro" chez l'homme).
Utilisation dans les affections auto-immunes humaines. Résultats préliminaires et interprétations.
Press. Méd., 1970, 78, 52, 2315-2318.

- 90 - MULLER D., CASTRILLON-OBERNDORFER W.L. -

Familiäre perniziöse Anämie.
Klin. Wschr., 1972, 50, 23, 1085-1091.

- 91 - NAAMAN H.A. -

Anémie de BIERMER et cancer de l'estomac.
Thèse, LYON, 1973, n° 756.

92 - NAJEAN Y. -

Mécanismes et critères diagnostiques des anémies mégalo-blastiques.
Conc. Med., 1973, 95, 49, 7525-7531.

93 - NAJEAN Y., et BERNARD J. -

Anémie pernicieuse et vitamine B 12. Evolution des idées.
Concepts physio-pathologiques.
Rev. Prat., 1966, 16, 14, 1887-1898.

94 - NAJMAN A., MORNET M., GORIN N.C. -

Maladie de BIERMER. Difficultés actuelles du diagnostic.
Conc. Med., 1974, 96, 43, 6193-6201.

95 - NERUP I., BINDER C. -

Thyroid, gastric and adrenal autoimmunity in diabetes mellitus.
Acta Endocrinol., 1973, 72, 279-286.

96 - NICOLAS J.P., WOLFF R. -

Epreuve de Schilling et mesure du taux du facteur intrinsèque
gastrique dans les anémies de BIERMER. Etude comparée.
Press. Med., 1970, 78, 52, 2323-2324.

97 - ODGERS R.J., WANGEL A.G. -

Abnormalities in IgA - containing mononuclear cells in the
gastric lesion of pernicious anemia.
Lancet, 1968, 2, 846-849.

98 - PEÑA A.S. , CALLENDER S. -

Small-intestinal mucosal abnormalities and dissaccharidase ac-
tivity in pernicious anemia.
Brit. J. Haematol., 1972, 23, 3, 313-321.

99 - PERLES C. -

Les anémies mégalo-blastiques de l'adulte.
Rev. Prat., 1974, 24, 46, 4025-4028.

100 - PERROT H., POUSSET G., MONIER J.C., TOURNIAIRE J., THIVOLET J. -

Vitiligo, thyroïdopathies et auto-immunisation.
Lyon Med., 1973, 230, 15, 325-331.

101 - PETZOLDT R., HARTWICH G., FRITSCH E.V. -

Juvenile perniziöse Anämie.
Münch. med. Wschr., 1973, 115, 49, 2219-2221.

102 - POLAK J.M., HOFFBRAND A.V., REED P.I. -

Qualitative and quantitative studies of Antral and Fundic G
cells in Pernicious Anaemia.

103 - RIBET A., SUDUCA P. -

Gastrites chroniques .

Encyclopédie médico-chirurgicale, 1970, Estomac-Intestin : (1)

O 17 B 10

104 - RÖDBRO P., CHRISTIANSEN P.M., JOHANSEN A. -

The secretion of intrinsic factor in patients with chronic gastritis.

Scand. J. Gastroenterol., 1970, 5, 465-471.

105 - ROSE M.S., CHANARIN I. -

Dissociation of intrinsic factor from its antibody: application to study of pernicious anemia gastric juice specimens.

Brit. Med. J., 1969, 1, 468-470.

106 - ROSE M.S., CHANARIN I., DONIACH D. -

Intrinsic factor antibodies in absence of pernicious Anemia.

Lancet, 1970, 2, 9-13.

107 - ROSE M.S., CHANARIN I. -

Intrinsic factor antibody and absorption of vitamin B 12 in Pernicious Anemia.

Brit. Med. J., 1971, 1, 25-26.

108 - SALUPERE V., NUTT H., JÄRVE E. -

Lymphocyte blast-transformation test in vitro in cases of chronic gastritis.

Scand. J. Gastroentérol., 1972, 7, 3, 215-218.

109 - SAMSON D.M. -

A taste for alcohol.

Proc. R. Soc. Med., 1973, 66, 9, 924-925.

110 - SELROOS O., VON KNORRING J. -

Immunoglobulins in pernicious anaemia.

Acta med. Scand., 1973, 194, 571-574.

111 - SELIGMANN M., CANNAT A. -

Syndromes auto-immunitaires en clinique humaine.

Ann. Inst. Pasteur, 1970, 118, 485-512.

112 - SEIGNALET J. -

Applications en médecine du système HL-A.

Conc. Med., 1975, 97, Supplément n° 44, 8-11.

- 113 - SHEARMAN D.J.C., FINLAYSON M.D.C., WILSON R. -

Carcinoma of the stomach and early Pernicious Anaemia.
Lancet, 1966, 2, 403-405.

- 114 - SOLTOFF J. -

Intestinal immunoglobulins in Pernicious Anaemia.
Amer. J. Dig. Dis., 1974, 19, 7, 623-625.

- 115 - SPECTOR J.I. -

Juvenile achlorhydric pernicious anemia with IgA deficiency.
A family study.
J. Amer. Med. Ass., 1974, 228, 3, 334-336.

- 116 - STADIL F., REHFELD J.F. -

Determination of gastrin in serum. An evaluation of the reliability of a radioimmunoassay.
Scand. J. Gastroentérol., 1973, 8, 2, 101-102.

- 117 - STEINLING M., BIDET R., CHAMBRON J. -

Mesure simultanée du test de Schilling en absence et en présence de Facteur intrinsèque par une technique de double marquage.
J. Med. Strasbourg, 1975, 6, 5, 265-271.

- 118 - STREIFF F. -

Chromosomes et auto-anticorps.
Nouv. Rev. Fr. Hemat., 1970, 10, 1, 139-150.

- 119 - STRICKLAND, BAOR -

A correlative study of immunological phenomena in pernicious anaemia.
Clin. Exp. Immunol., 1971, 8, 25-36.

- 120 - SUTY R., CONTREJEAN Y. -

Un nouveau cas de maladie d'Imerslund-Najman-Grasbeck.
Rev. Pédiat., 1973, 9, 6, 339-342.

- 121 - TE VELDE K., ANDERS G.J.P.A., NIEWEG H.D. -

Gastrite chronique et anticorps anti-estomac.
Rev. Med., 1969, 10, 29, 1895-1898.

- 122 - TOMKIN G.H., MAWHINNEY H., NEVIN N.C. -

Isolated absence of IgA with autosomal dominance inheritance.
Lancet, 1971, 2, 124-125.

- 123 - TUYNS A.S. -

Données épidémiologiques sur le cancer de l'estomac.
Cah. méd. lyonn., 1973, 49, 19, 1967-1974.

- 124 - TWOMEY J.J., JORDAN P.H., JARROLD T.-

The syndrome of immunoglobulin deficiency, and pernicious anemia.
Am. J. Med., 1969, 47, 340-348.

- 125 - TWOMEY J.J., JORDAN P.H., LAUGHTER A.H. -

The gastric disorder in immunoglobulin-deficient patients.
Ann. Int. Med., 1970, 72, 499-504.

- 126 - UNGAR B., STRICKLAND R.G., FRANGIS C.M. -

The prevalence and significance of circulating antibodies to gastric intrinsic-factor and parietal cells in gastric carcinoma.
Gut, 1971, 12, 903-905.

- 127 - WALKER I.R., STRICKLAND R.G., UNGAR B. -

Simple atrophic gastritis and gastric carcinoma.
Gut, 1971, 12, 906-911.

- 128 - WEISBART R.H., BLUESTONE R., GOLDBERG L.S. -

Cellular immunity to intrinsic factor in Pernicious Anemia.
J. Lab. Clin. Med., 1975, 85, 1, 87-92.

- 129 - WHITTINGHAM S., UNGAR B., MACKAY I.R. -

The genetic factor in Pernicious Anaemia.
Lancet, 1969, 1, 951-954.

- 130 - WHITTINGHAM S., MATHEWS J.D., MACKAY I.R. -

Diabetes mellitus, autoimmunity and ageing
Lancet, 1971, 1, 763-766.

- 131 - WINTROBE M.M. -

Clinical hematology.
Lea-Fibiger éditeurs. Philadelphia - 1974 - 7ème édition.

- 132 - ZITTOUN J., SULTAN C. -

Le facteur intrinsèque.
Sem. Hôp. Pathol. Biol., 1973, 21, 5, 523-529.

- 133 - ZITTOUN J., DEBRIL J., JARRET J.-

La recherche des anticorps anti-facteur intrinsèque dans le diagnostic de l'anémie de BIERMER.
Sem. Hôp. Paris, 1975, 51, 4, 227-232.

- 134 - ZITTOUN R., ZITTOUN J. -

Les anémies par carence en vitamine B 12 et en acide folique.
Problèmes étiologiques et méthodes d'investigation.
Rev. Prat., 1970, 20, 4, 573-597.

135 - ZITTOUN R., ZITTOUN J., BOUSSER J. -

Anémie de BIERMER avec leucémie lymphoïde chronique et hémolyse
à auto-anticorps.

Sem. Hôp. Paris, 1975, 51, 4, 233-235.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
PLAN.....	1
INTRODUCTION.....	2
RAPPEL HISTORIQUE.....	4
NOTRE OBSERVATION.....	7
DISCUSSION DE L'OBSERVATION.....	18
I - Arguments positifs.....	19
II - Ne s'agit-il pas d'une autre forme d'anémie pernicieuse?	20
Les anémies pernicieuses de l'enfance.....	20
A - Le syndrome d'IMERSLUND-NAJMAN-GROSBECK.....	20
B - Anémie pernicieuse par sécrétion d'un F.I. inactif.	21
C - Le déficit congénital en F.I.....	22
D - L'anémie pernicieuse juvénile vraie.....	24
III- Conclusion.....	25
INCIDENCE ET ROLE DE L'HEREDITE.....	28
I - Incidence de la maladie de BIERMER dans la population générale.....	29
II - Influence de l'âge.....	29
III - Influence du sexe.....	30
IV - Variations géographiques et influence du facteur social	32
V - Rôle de l'hérédité.....	32
VI - Conclusion.....	39

	<u>Pages</u>
ANEMIE DE BIERMER ET IMMUNITE.....	40
INTRODUCTION.....	41
IMMUNITE HUMORALE.....	42
I - Les auto-anticorps circulants.....	42
A - Les anticorps anti-cellules pariétales gastriques.....	42
B - Les anticorps anti-facteur intrinsèque.....	43
C - Les anticorps anti-thyroïdiens.....	45
D - Les anticorps lymphocytaires.....	45
II - Les auto-anticorps du suc gastrique.....	45
A - Fréquence des AC-AFI.....	46
B - Nature et origine des AC-AFI.....	47
IMMUNITE CELLULAIRE.....	48
ANEMIE DE BIERMER ET ASSOCIATIONS MORBIDES.....	52
I - Anémie de BIERMER et maladies auto-immunitaires.....	52
A - Affections thyroïdiennes.....	52
B - Maladie d'ADDISON.....	55
C - Hypoparathyroïdisme primitif.....	55
D - Vitiligo.....	56
E - Affections "auto-immunitaires" diverses.....	58
1 - La polyarthrite rhumatoïde.....	58
2 - La rectocolite hémorragique.....	58
3 - Pathologie musculaire.....	58
4 - Troubles de la conduction au niveau du myocarde....	59
II - Anémie de BIERMER et diabète sucré.....	60
III - Anémie de BIERMER et affections non auto-immunitaires.....	61
1 - Anémie ferriprive.....	61
2 - Maladie de VAQUEZ.....	61
3 - Leucémies.....	61
4 - Stérilité féminine.....	62
IV - DISCUSSION.....	62
V - CONCLUSION.....	63

	<u>Pages</u>
ANEMIE DE BIERMER ET IMMUNOGLOBULINES.....	66
I - Anémie de BIERMER et hypogammaglobulinémie.....	66
II - Anémie de Biermer et déficit iodé en IgA.....	67
III - Anémie de BIERMER et immunoglobulines intestinales.....	69
IV - Discussion.....	69
ROLE DES PHENOMENES AUTO-IMMUNITAIRES DANS LA PATHOGENIE DE L'ANEMIE DE BIERMER.....	73
I - Arguments positifs.....	73
A - Les constatations anatomo-pathologiques.....	73
B - Le rôle pathogène des anticorps anti-facteur in- trinsèque.....	73
C - La signification des associations morbides.....	75
D - La signification des formes juvéniles.....	75
E - L'action des corticoïdes.....	75
F - La fréquence et la spécificité des réactions immu- nitaires à médiation cellulaire.....	76
G - Les rapports entre la gastrite atrophique chroni- que et l'A.B.....	76
II - Arguments négatifs.....	77
1 - Les AC-AFI ne sont pas constants au cours de l'AB..	77
2 - Les AC-AFI sont parfois retrouvés chez des patients non biermériens.....	78
3 - L'absence de spécificité des AC anti-cellules pariétales.....	78
4 - AB. et hypogammaglobulinémie.....	78
III - Discussion.....	79
IV - Conclusion.....	80
CONCLUSION.....	81
EVOLUTION DE L'ANEMIE DE BIERMER ET CANCER DE L'ESTOMAC.....	84
I - Evolution actuelle de l'A.B.....	85
II - Incidence du cancer gastrique au cours de l'A.B.....	86

	<u>Pages</u>
III - Incidence de l'A.B. au cours du cancer gastrique.	87
IV - Délai d'apparition du cancer gastrique.....	88
V - Caractères particuliers du cancer gastrique associé à l'A.B.....	88
VI - Nature de cette association.....	89
VII - Conséquences pratiques: la surveillance des biernériens.....	92
CONCLUSIONS.....	94
BIBLIOGRAPHIE.....	96
TABLE DES MATIERES.....	111

